

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plava, duguljasta tableta od 13 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb” i „250“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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

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 1. mjeseca 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.

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 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 (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:

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

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

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

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

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

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

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 tjelesne težine manje od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		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 ^{(2) (4)}	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ 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 Keppra oralnu otopinu.

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

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

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

⁽⁵⁾ 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 m².

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 prilagođena za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je Keppra oralna otopina. 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 Keppra oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Keppra nije dokazana.

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

Keppra oralna otopina je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

U djece od 6 godina i starije, Keppra oralnu otopinu 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.

Za sve indikacije treba primijeniti najnižu 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 ista je kao i 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.

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

Oralna otopina je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

Filmom obložene tablete uzimaju se peroralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno 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 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 (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

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 lijekom Keppra *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 u ljudi 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitisi			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
				simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/ agresivnost, anksioznost, nesаница, 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**
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u truhu, dijareja, dispepsija,		Pankreatitis	

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

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

** 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.

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 Keppra 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 lijekom Keppra primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavezom ili izazivanjem povraćanja. 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-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 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, 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, podjeljeno 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 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 parcijalnih 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 placebo 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 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 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 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 navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo 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 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, 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

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.

Usljed 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 bioraspodjelivost blizu je 100%.

Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se 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) 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 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 hidrosilaze. 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. Levetiracetam 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 lijeka Keppra 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 bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja lijeka Keppra 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 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 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 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 izloženosti).

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

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
makrogol 6000
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
indigo carmine aluminium lake (E132)

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

Aluminij/PVC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 20, 30, 50, 60, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Aluminij/PVC perforirani blisteri s jediničnim dozama umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002

EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, duguljasta tableta od 16 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb” i „500“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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

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 1. mjeseca 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.

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 mora se odrediti 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:

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

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 veće od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

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

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

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 tjelesne težine manje od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		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 (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan (3) (5)

⁽¹⁾ 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 Keppra oralnu otopinu.

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

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

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

⁽⁵⁾ 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 m².

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 prilagođena za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je Keppra oralna otopina. 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 Keppra oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Keppra nije dokazana.

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

Keppra oralna otopina je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

U djece od 6 godina i starije, Keppra oralnu otopinu 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.

Za sve indikacije treba primijeniti najnižu 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 za sve indikacije.

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

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

Oralna otopina je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

Filmom obložene tablete uzimaju se peroralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno 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 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 (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

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 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 velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom Kepra *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 u ljudi 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
				simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesаница, 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**
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetozа, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji</u>			Abnormalni	Zatajenje jetre,	

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

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

** 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.

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 Keppra 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 lijekom Keppra primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastičnom lavezom ili izazivanjem povraćanja. 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-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 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

Dotatna 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-slijepo i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno 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 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 parcijalnih 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 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 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 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 navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebo 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 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, 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

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}) postiže se 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) 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. 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. Levetiracetam 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 lijeka Keppra 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 bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja lijeka Keppra 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 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 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 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 izloženosti).

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

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
makrogol 6000
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid žuti (E 172)

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

Aluminij/PVC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Aluminij/PVC perforirani blisteri s jediničnim dozama umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007

EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 750 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,19 mg sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančasta, duguljasta tableta od 18 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb” i „750“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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

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 1. mjeseca 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.

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 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 (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:

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

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

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

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

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

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

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 tjelesne težine manje od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom :

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		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 ^{(2) (4)}	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ 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 Keppra oralnu otopinu.

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

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3.5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ 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 m².

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 prilagođena za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je Keppra oralna otopina. 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 Keppra oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Keppra nije dokazana.

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 dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca, djecu (2 do 11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg

Keppra oralna otopina je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

U djece od 6 godina i starije, Keppra oralnu otopinu 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.

Za sve indikacije treba primijeniti najnižu 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 ista je kao i 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.

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

Oralna otopina je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

Filmom obložene tablete uzimaju se peroralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama.

Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno 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 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 (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 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

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.

Pomoćne tvari

Kepra 750 mg filmom obložene tablete sadrže bojilo E110 koje može izazvati alergijske reakcije.

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 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 velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom Kepra *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 u ljudi 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($<1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psijijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanic, 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**
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Ozljeda		

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

** 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.

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 placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebo kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s 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 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 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 Kepra 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 validiran 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 lijekom Kepra primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. 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-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 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, djece i dojenčadi od navršenog 1. mjeseca života s epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno 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 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 parcijalnih 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 placebo 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 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 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 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 navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo 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 navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i s 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 absansima 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

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.

Usljed 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}) postiže se 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) 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 hidroksilacijom piroolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem piroolidonskog 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 lijeka Keppra 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 povećano 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 lijeka Keppra 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 bilo 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 proporcionalno 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 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 izloženosti).

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 mjeramaishoda 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

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
makrogol 6000
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
željezov oksid, crveni (E172)

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

Aluminij/PVC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 20, 30, 50, 60, 80, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Aluminij/PVC perforirani blisteri s jediničnim dozama umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta tableta od 19 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb” i „1000“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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

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 1. mjeseca 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.

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 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 (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:

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

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

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

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

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

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

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 tjelesne težine manje od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom :

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		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 (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan (3) (5)

⁽¹⁾ 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 Keppra oralnu otopinu.

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

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3.5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ 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 m².

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 prilagođena za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je Keppra oralna otopina. 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 Kepra oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Kepra nije dokazana.

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 dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca, djecu (2 do 11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg

Kepra oralna otopina je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

U djece od 6 godina i starije, Kepra oralnu otopinu 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.

Za sve indikacije treba primijeniti najnižu 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 ista je kao i 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.*

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

Oralna otopina je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

Filmom obložene tablete uzimaju se peroralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno 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 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 (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

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 lijekom Keppra *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 u ljudi 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($<1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psijhijatrijski i poremećaji</u>		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 i poremećaj*
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	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*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Ozljeda		

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

** 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.

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 placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebo kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s 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 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 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 Kepra 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 validiran 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 lijekom Kepra primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastričnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. 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-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 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, djece i dojenčadi od navršene 1. mjeseca života s epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno 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 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 parcijalnih 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 placebo 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 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 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 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 navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo 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 navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i s 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 absansima 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

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 cirkadijalni ritam. Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest usporediv.

Usljed 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}) postiže se 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) 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 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 lijeka Keppra 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 povećano 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 lijeka Keppra 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 bilo 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 proporcionalno 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 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 izloženosti).

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 pojavnosću 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

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
makrogol 6000
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk

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

Aluminij/PVC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Aluminij/PVC perforirani blisteri s jediničnim dozama umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 100 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 100 mg levetiracetama

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml sadrži 2,7 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 0,3 mg propilparahidroksibenzoata (E216) i 300 mg tekućeg maltitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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

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 1. mjeseca 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.

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 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 (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:

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

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

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

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

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

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

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 tjelesne težine manje od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina(ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		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 (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan (3) (5)

(1) 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 Keppra oralnu otopinu.

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

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

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

(5) 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 m².

Pedijatrijska populacija

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

Keppra oralna otopina najprikladniji je farmaceutski oblik za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. 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 Keppra oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Keppra nije dokazana.

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 dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca, djecu (2 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 za 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna 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 je kao i 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 dojenčad od 6. mjeseca života, djecu i adolescente:

Tjelesna težina	Početna doza: 10 mg/kg dva puta na dan	Najveća doza: 30 mg/kg dva puta na dan
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dva puta na dan	180 mg (1,8 ml) dva puta na dan
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dva puta na dan	300 mg (3 ml) dva puta na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dva puta na dan	450 mg (4,5 ml) dva puta na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dva puta na dan	600 mg (6 ml) 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 započeti Keppra 100 mg/ml oralnom otopinom.

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

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

Početna terapijska doza je 7 mg/kg dva puta na dan.

Doza se može povećati za 7 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna do preporučene doze od 21 mg/kg dva puta na dan ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Promjena doze ne smije premašiti povećanja ili smanjenja za 7 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna. Treba koristiti najmanju djelotvornu dozu.

Dojenčad treba započeti liječenje sa Keppra 100 mg/ml oralnom otopinom.

Preporučene doze za dojenčad u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci:

Tjelesna težina	Početna doza: 7 mg/kg dva puta na dan	Najveća doza: 21 mg/kg dva puta na dan
4 kg	28 mg (0,3 ml) dva puta na dan	84 mg (0,85 ml) dva puta na dan

5 kg	35 mg (0,35 ml) dva puta na dan	105 mg (1,05 ml) dva puta na dan
7 kg	49 mg (0,5 ml) dva puta na dan	147 mg (1,5 ml) dva puta na dan

Dostupne su tri veličine pakiranja:

- Boca od 300 ml sa štrcaljkom za usta od 10 ml (koja dostavlja do 1000 mg levetiracetama) s podjelama po 0,25 ml (što odgovara količini od 25 mg).
To pakiranje treba propisivati djeci u dobi od 4 godine i starijoj, adolescentima i odraslima.
- Boca od 150 ml sa štrcaljkom za usta od 3 ml (koja dostavlja do 300 mg levetiracetama) s podjelama po 0,1 ml (što odgovara količini od 10 mg).
Kako bi se osiguralo točno doziranje to pakiranje treba propisivati dojenčadi i maloj djeci u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine.
- Boca od 150 ml sa štrcaljkom za usta od 1 ml (koja dostavlja do 100 mg levetiracetama) s podjelama po 0,05 ml (što odgovara količini od 5 mg).
Kako bi se osiguralo točno doziranje to pakiranje treba propisivati dojenčadi u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci.

Način primjene

Oralna otopina može se razrijediti u čaši vode ili u dječjoj bočici. Može se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama.

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 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 (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

Kepra 100 mg/ml oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu izazvati alergijske reakcije (koje mogu biti i odgođene). Također sadrži tekući maltitol, pa bolesnici s nasljednim problemima nepodnošljivosti za fruktozu ne smiju uzimati ovaj lijek.

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 procjene 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 lijekom Kepra *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 bazičnu 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski i poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni i poremećaj*

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
			stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija		
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	

<u>MedDRA,</u> <u>klasifikacija</u> <u>organskih</u> <u>sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Opći</u> <u>poremećaji</u> <u>i reakcije na</u> <u>mjestu</u> <u>primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede,</u> <u>trovanja i</u> <u>proceduraln</u> <u>e</u> <u>komplikacij</u> <u>e</u>			Ozljeda		

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

** 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.

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 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 Keppra 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 validiran 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 lijekom Keppra primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastičnom lavažom ili izazivanjem povraćanja. 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-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 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, djece i dojenčadi od navršenog 1. mjeseca života s epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno 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 slijepo 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 parcijalnih 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-slijepo 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 slijepo usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika s 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 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 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 navršene 12. godine 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

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.

Usljed 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}) postiže se 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) enzimaska 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 hidrosilaze. 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. Levetiracetam 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 lijeka Kepra s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerovatna.

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 bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja lijeka Keppra 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 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 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 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 izloženosti).

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 citrat
citratna kiselina hidrat
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
amonijev glicirizat
glicerol (E422)
maltitol, tekući (E965)
acesulfamkalij (E950)
aroma grožđa
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 7 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca od 300 ml (staklo tip III) s bijelim sigurnosnim zatvaračem za djecu (polipropilen) u kartonskoj kutiji koja također sadrži graduiranu plastičnu štrcaljku za usta od 10 ml (polipropilen, polietilen) i nastavak za štrcaljku (polietilen).

Smeđa staklena boca od 150 ml (staklo tip III) s bijelim sigurnosnim zatvaračem za djecu (polipropilen) u kartonskoj kutiji koja također sadrži graduiranu plastičnu štrcaljku za usta od 3 ml (polipropilen, polietilen) i nastavak za štrcaljku (polietilen).

Smeđa staklena boca od 150 ml (staklo tip III) s bijelim sigurnosnim zatvaračem za djecu (polipropilen) u kartonskoj kutiji koja također sadrži graduiranu plastičnu štrcaljku od 1 ml za usta (polipropilen, polietilen) i nastavak za štrcaljku (polietilen).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 19 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Kepra je indicirana 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.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje lijekom Kepra 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 levetiracetamom primijenjenim intravenski 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

Stariji (65 godina i stariji)

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

Oštećenje 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 (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:

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

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

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

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

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

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Visina (cm)} \times k_s}{\text{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,55$ za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; $k_s = 0,7$ 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/1,73m 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 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 m².

Pedijatrijska populacija

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

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Keppra nije dokazana.

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 je kao i 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 započeti Keppra 100 mg/ml oralnom otopinom.

⁽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 Keppra koncentrata za otopinu za infuziju u dojenčadi i djece mlađe od 4 godine nisu utvrđeni.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nema preporuka za doziranje.

Način primjene

Keppra koncentrat je samo za intravensku primjenu i preporučena doza se mora razrijediti u najmanje 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i primijeniti intravenski kao 15-minutna intravenska infuzija (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 bubrega

U bolesnika s oštećenjem 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 (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-interval, 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 2,5 mmola (ili 57 mg) natrija u najvećoj jednokratnoj dozi (0,8 mmol (ili 19 mg) u jednoj bočici). Bolesnici na dijati s ograničenim unosom natrija trebaju to uzeti u obzir.

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 procjene 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.

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 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 velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom Kepra *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 u ljudi 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno 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. S obzirom na ograničenu izloženost intravenskoj primjeni lijeka Keppra i s obzirom da su oralni i intravenski oblici bioekvivalentni, sigurnosni podaci za lijek Keppra primijenjen intravenski se oslanjaju na lijek Keppra primijenjen oralno.

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 s obzirom na ozbiljnost 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
				sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesаница, 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*
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	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*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			

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

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

** 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.

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 Keppra 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 lijekom Keppra 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-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 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

Dotatna 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, podjeljeno 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 slijepo 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 za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko-slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika s 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 ograničenom 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 navršene 12 godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo 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 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, 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 kompatibilne otopine 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 % natrijevog klorida infundiranih tijekom 15 minuta i doza do 2500 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida infundiranih tijekom 5 minuta. Farmakokinetički i sigurnosni profili nisu identificirali nikakvu zabrinutost glede sigurnosti primjene.

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 $51 \pm \mu\text{g/ml}$ (aritmetička sredina \pm standardna devijacija).

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) enzimaska hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P_{450} . 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 P_{450} (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. 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. Levetiracetam 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 lijeka Keppra 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 bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja lijeka Keppra 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)

Farmakokinetika nakon intravenske primjene u pedijatrijskih bolesnika nije proučavana. No, na temelju farmakokinetičkih karakteristika levetiracetama, farmakokinetike u odraslih nakon intravenske primjene i farmakokinetike u djece nakon oralne primjene, očekuje se da je izloženost (AUC) levetiracetama u pedijatrijskih bolesnika u dobi 4 do 12 godina slična nakon intravenske i oralne 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 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 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 izloženosti).

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 pojavnosću 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
acetatna kiselina, ledena
natrijev klorid
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

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim 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

Staklena bočica (tip I) od 5 ml zatvorena neobloženim sivim brombutilnim gumenim čepom i zapečaćena s aluminijskim/polipropilenskim „flip“ zatvaračem.

Jedna kutija sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kako bi se osigurala ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg u dvije podijeljene doze pogledati Tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Keppra koncentrata za otopinu za infuziju.

Tablica 1. Priprema i primjena Keppra koncentrata za otopinu za infuziju

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (pola 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 primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Utvrđeno je da je Keppra koncentrat za otopinu za infuziju fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan tijekom barem 24 sata kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi od 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

- otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju
- otopina Ringerova laktata za injekciju
- otopina glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgija

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

EU/1/00/146/033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. rujna 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija	ili	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italija
---	-----	---

Koncentrat za otopinu za infuziju

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija	ili	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italija
---	-----	---

Oralna otopina

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Francuska	ili	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgija
---	-----	---

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a..

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/001 20 tableta
EU/1/00/146/002 30 tableta
EU/1/00/146/003 50 tableta
EU/1/00/146/004 60 tableta
EU/1/00/146/005 100 tableta
EU/1/00/146/034 100 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 250 mg
Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Brailleovog pisma za 100 x 1 tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 200 (2 x 100) tableta, s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/029 200 tableta (2 pakiranja od 100)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za kutiju od 200 (2 x 100) tableta, bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC blister

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB logo.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/006 10 tableta
EU/1/00/146/007 20 tableta
EU/1/00/146/008 30 tableta
EU/1/00/146/009 50 tableta
EU/1/00/146/010 60 tableta
EU/1/00/146/011 100 tableta
EU/1/00/146/012 120 tableta
EU/1/00/146/035 100 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 500 mg
Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma za 100 x 1 tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 200 (2x100) tableta, s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/013 200 tableta (2 pakiranja od 100)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za kutiju od 200 (2 x 100) tableta, bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC blister

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB logo.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1) tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sunset yellow (E 110). Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
80 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/014 20 tableta
EU/1/00/146/015 30 tableta
EU/1/00/146/016 50 tableta
EU/1/00/146/017 60 tableta
EU/1/00/146/018 80 tableta
EU/1/00/146/019 100 tableta
EU/1/00/146/036 100 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 750 mg
Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma 100 x 1 tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 200 (2x100) tableta, s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sunset yellow (E 110). Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/028 200 tableta (2 pakiranja od 100)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za kutiju od 200 (2 x 100) tableta, bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sunset yellow (E 110). Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC blister

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB logo.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tableta

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/020 10 tableta
EU/1/00/146/021 20 tableta
EU/1/00/146/022 30 tableta
EU/1/00/146/023 50 tableta
EU/1/00/146/024 60 tableta
EU/1/00/146/025 100 tableta
EU/1/00/146/037 100 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 1000 mg
Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma 100 x 1 tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 200 (2x100) tableta, s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/026 200 tableta (2 pakiranja od 100)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za kutiju od 200 (2 x 100) tableta, bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

keppra 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC blister

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB logo.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Boca od 300 ml

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 100 mg/ml oralna otopina
levetiracetam
Za odrasle i djecu u dobi od 4 godine i stariju.

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E216, E218 i maltitol, tekući.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

300 ml oralna otopina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Koristite samo štrcaljku od 10 ml koja se nalazi u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nemojte primjenjivati nakon 7 mjeseci od prvog otvaranja boce.
Datum otvaranja *samo za vanjsku kutiju*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/027

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 100 mg/ml *samo za vanjsku kutiju*

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU**Boca od 150 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Kepra 100 mg/ml oralna otopina
levetiracetam
Za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine.

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E216, E218 i maltitol, tekući.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

150 ml oralna otopina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Koristite samo štrcaljku od 3 ml koja se nalazi u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nemojte primjenjivati nakon 7 mjeseci od prvog otvaranja boce.
Datum otvaranja *samo za vanjsku kutiju*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/031

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 100 mg/ml *samo za vanjsku kutiju*

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Boca od 150 ml

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 100 mg/ml oralna otopina
levetiracetam
Za djecu u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci.

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži E216, E218 i maltitol, tekući.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

150 ml oralna otopina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Koristite samo štrcaljku od 1 ml koja se nalazi u pakiranju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nemojte primjenjivati nakon 7 mjeseci od prvog otvaranja boce.
Datum otvaranja *samo za vanjsku kutiju*

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/032

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kepra 100 mg/ml *samo za vanjsku kutiju*

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 10 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Kepra 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg/5 ml levetiracetama.
Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostale pomoćne tvari su natrijev acetat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.
Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

500 mg/5 ml

10 bočica koncentrata za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Primijenite odmah nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BELGIJA

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

EU/1/00/146/033 (*neobložen čep*)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kepra 100 mg/ml sterilni koncentrat
levetiracetam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Primijenite odmah nakon razrjeđivanja.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Keppra 250 mg filmom obložene tablete
Keppra 500 mg filmom obložene tablete
Keppra 750 mg filmom obložene tablete
Keppra 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Keppra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Keppra
3. Kako uzimati lijek Keppra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Keppra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Keppra i za što se koristi

Levetiracetam jest antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Keppra se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljane epileptičke napadaje. Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od prvog mjeseca života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaji mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koji se smatra da je genetski uvjetovan).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Keppra

Nemojte uzimati lijek Keppra

- ako ste alergični na levetiracetam, derivate pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Keppra

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.
- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, obavijestite svog liječnika.
- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Keppra imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate nepravilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primete liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- Neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- Pogoršanje epilepsije:
Napadaji se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze.
Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije rane životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.
Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Keppra, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mladih od 16 godina Keppra se ne primjenjuje samostalno (monoterapija).

Drugi lijekovi i Keppra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijek koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju lijeka Keppra može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili upravljati strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje lijeka Keppra ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Keppra 750 mg tablete sadrže sunset yellow FCF (E110).

Bojilo sunset yellow FCF (E110) može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati lijek Keppra

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite onoliko tableta koliko je liječnik propisao.

Keppra se mora uzimati dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

- **Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više:**
Preporučena doza: između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.
Kad prvi put počnete uzimati lijek Keppra, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.
Na primjer: ako Vaša dnevna doza treba iznositi 1000 mg, Vaša smanjena početna doza je 1 tableta od 250 mg ujutro i 1 tableta od 250 mg navečer, a doza će se postupno povećavati kako bi dostigla 1000 mg dnevno nakon 2 tjedna.
- **Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili manje:**
Liječnik će propisati najprikladniji farmaceutski oblik lijeka Keppra sukladno tjelesnoj težini i dozi.
- **Doza u dojenčadi (od 1 mjeseca do 23 mjeseca starosti) i djece (2 do 11 godina) tjelesne težine manje od 50 kg:**

Liječnik će propisati najprikladniji farmaceutski oblik lijeka Keppra sukladno dobi, tjelesnoj težini i dozi.

Keppra 100 mg/ml oralna otopina je prikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina, djece i adolescenata (6-17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg te kada se tabletama ne može postići točno doziranje.

Način primjene

Progutajte Keppra tablete s dovoljnom količinom tekućine (npr. s čašom vode). Lijek Keppra možete uzeti sa ili bez hrane. Nakon primjene kroz usta možete očekivati gorak okus levetiracetama.

Trajanje liječenja

- Keppra se koristi za kronično liječenje. Trebate nastaviti liječenje lijekom Keppra onoliko dugo koliko je liječnik odredio.
- Nemojte prekinuti liječenje bez savjeta liječnika jer to može pojačati napadaje.

Ako uzmete više lijeka Keppra nego što ste trebali

Moguće su nuspojave predoziranja lijekom Keppra pospanost, uznemirenost, agresija, smanjena pozornost, smetnje disanja i koma.

Obavijestite liječnika ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali. Vaš će liječnik odrediti najbolji mogući način liječenja predoziranja.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Keppra

Obavijestite liječnika ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Keppra

Ako prekidate liječenje lijekom Keppra, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje lijekom Keppra, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje lijekom Keppra.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripi i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećane limfne čvorove (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS]).
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30 % površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko vas primijeti kod vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili nakon povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

- nazofaringitis;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanicna, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), letargija (nedostatak energije i elana), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezija (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], angioedem [oticanje lica, usana, jezika i grla];
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- oštećenje mozga (encefalopatija, za detaljan opis simptoma pogledajte podnaslov „Recite odmah svom liječniku“);
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehure i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim bljeđim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Keppra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Keppra sadrži

Djelatna tvar zove se levetiracetam.

Jedna tableta lijeka Keppra 250 mg sadrži 250 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Keppra 500 mg sadrži 500 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Keppra 750 mg sadrži 750 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Keppra 1000 mg sadrži 1000 mg levetiracetama.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij, makrogol 6000, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica: djelomično hidroliziran polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, bojila*.

*Bojila su:

250 mg tableta: indigo carmine aluminium lake (E132)

500 mg tableta: žuti željezov oksid (E 172)

750 mg tableta: sunset yellow FCF aluminium lake (E110), crveni željezov oksid (E 172)

Kako Keppra izgleda i sadržaj pakiranja

Keppra 250 mg filmom obložene tablete su plave, duguljaste, od 13 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb“ i „250“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Keppra 500 mg filmom obložene tablete su žute, duguljaste, od 16 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb“ i „500“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Keppra 750 mg filmom obložene tablete su narančaste, duguljaste, od 18 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb“ i „750“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Keppra 1000 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, od 19 mm s razdjelnom crtom i utisnutim oznakama „ucb“ i „1000“ na jednoj strani.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Kepra tablete pakirane su u blister pakiranja unutar kartonskih kutija i sadrže:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

Pakiranje od 100 x 1 tableta je dostupno u aluminij/PVC perforiranim blisterima s jediničnim dozama. Sva ostala pakiranja dostupna su u standardnim aluminij/PVC blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.

Proizvođač

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija.
ili Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Somija)

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Keppra 100 mg/ml oralna otopina levetiracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Keppra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Keppra
3. Kako uzimati lijek Keppra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Keppra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Keppra i za što se koristi

Levetiracetam jest antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Keppra se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljane epileptičke napadaje. Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od prvog mjeseca života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaj mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koji se smatra da je genetski uvjetovan).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Keppra

Nemojte uzimati lijek Keppra

- ako ste alergični na levetiracetam, derivate pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Keppra

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.
- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, obavijestite svog liječnika.

- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Keppra imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate nepravilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primате liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- Pogoršanje epilepsije:
Napadaji se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze.
Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije rane životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.

Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Keppra, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mlađih od 16 godina Keppra se ne primjenjuje samostalno (monoterapija).

Drugi lijekovi i Keppra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijek koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju lijeka Keppra može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili upravljati strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje lijeka Keppra ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Keppra sadrži metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat i maltitol

Keppra 100 mg/ml oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu izazvati alergijske reakcije (koje mogu biti i odgođene).

Keppra 100 mg/ml oralna otopina također sadrži maltitol. Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

3. Kako uzimati lijek Keppra

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Keppra se mora uzimati dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Uzmite oralnu otopinu kako je liječnik propisao.

Monoterapija (od 16. godine života)

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (od 16. godine života):

Za bolesnike u dobi od 4 godine i starije, odgovarajuću dozu odmjerite koristeći štrcaljku od 10 ml koja je priložena u pakiranju.

Preporučena doza: Keppra se uzima dva puta na dan, u dvije jednako podijeljene doze, a svaku pojedinu dozu treba odmjeriti između 5 ml (500 mg) i 15 ml (1500 mg).

Kad prvi put počnete uzimati lijek Keppra, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.

Dodatna terapija

Doza u odraslih i adolescenata (12 do 17 godina):

Za bolesnike u dobi od 4 godine i starije, odgovarajuću dozu odmjerite koristeći štrcaljku od 10 ml koja je priložena u pakiranju.

Preporučena doza: Keppra se uzima dva puta na dan, u dvije jednako podijeljene doze, a svaku pojedinu dozu treba odmjeriti između 5 ml (500 mg) i 15 ml (1500 mg).

Doza u djece u dobi od 6 mjeseci i starije:

Liječnik će propisati najprikladniji farmaceutski oblik lijeka Keppra sukladno dobi, tjelesnoj težini i dozi.

Za djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, odmjerite odgovarajuću dozu koristeći štrcaljku od **3 ml** koja je priložena u pakiranju.

Za djecu u dobi iznad 4 godine, odmjerite odgovarajuću dozu koristeći štrcaljku od **10 ml** koja je priložena u pakiranju.

Preporučena doza: Keppra se uzima dva puta na dan, u dvije jednako podijeljene doze, a svaku pojedinu dozu treba odmjeriti između 0,1 ml (10 mg) i 0,3 ml (30 mg), po kg tjelesne težine djeteta. (pogledajte tablicu ispod za primjere doziranja).

Doza u djece u dobi od 6 mjeseci i starije:

Tjelesna težina	Početna doza: 0,1 ml/kg dva puta na dan	Najveća doza: 0,3 ml/kg dva puta na dan
6 kg	0,6 ml dva puta na dan	1,8 ml dva puta na dan
8 kg	0,8 ml dva puta na dan	2,4 ml dva puta na dan
10 kg	1 ml dva puta na dan	3 ml dva puta na dan
15 kg	1,5 ml dva puta na dan	4,5 ml dva puta na dan
20 kg	2 ml dva puta na dan	6 ml dva puta na dan
25 kg	2,5 ml dva puta na dan	7,5 ml dva puta na dan
Iznad 50 kg	5 ml dva puta na dan	15 ml dva puta na dan

Doza u dojenčadi (od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci starosti):

Za dojenčad u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci, odmjerite odgovarajuću dozu koristeći štrcaljku od **1 ml** koja je priložena u pakiranju.

Preporučena doza: Keppra se uzima dva puta na dan, u dvije jednako podijeljene doze, a svaku pojedinu dozu treba odmjeriti između 0,07 ml (7 mg) i 0,21 ml (21 mg), po kg tjelesne težine dojenčeta. (pogledajte tablicu ispod za primjere doziranja).

Doza u dojenčadi (od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci starosti):

Tjelesna težina	Početna doza:	Najveća doza:
	0,07 ml/kg dva puta na dan	0,21 ml/kg dva puta na dan
4 kg	0,3 ml dva puta na dan	0,85 ml dva puta na dan
5 kg	0,35 ml dva puta na dan	1,05 ml dva puta na dan
6 kg	0,45 ml dva puta na dan	1,25 ml dva puta na dan
7 kg	0,5 ml dva puta na dan	1,5 ml dva puta na dan

Način primjene:

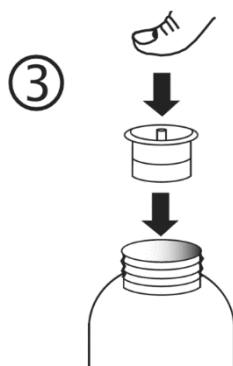
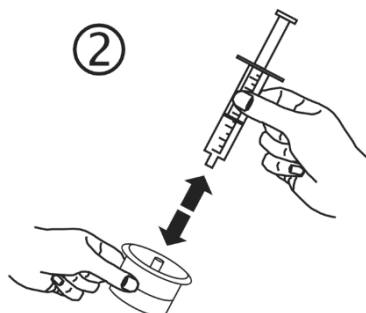
Nakon odmjeravanja točne doze s odgovarajućom štrcaljkom, Kepra oralna otopina može se razrijediti u čaši vode ili u dječjoj bočici. Lijek Kepra možete uzeti sa ili bez hrane. Nakon primjene kroz usta možete očekivati gorak okus levetiracetama.

Upute za uporabu:

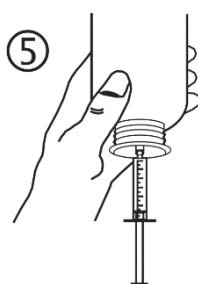
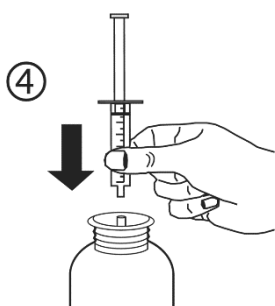
- Otvorite bocu: pritisnite zatvarač i okrenite ga suprotno od smjera kazaljke na satu (slika 1).



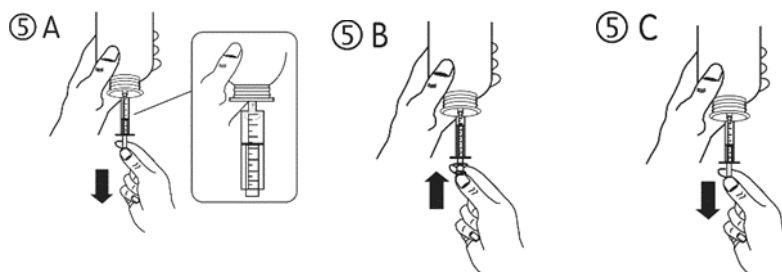
- Odvojite nastavak za štrcaljku od štrcaljke (slika 2). Utisnite nastavak za štrcaljku na vrat boce (slika 3). Provjerite da je dobro pričvršćen.



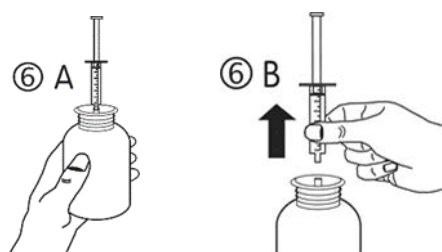
- Uzmite štrcaljku i stavite je u otvor nastavka za štrcaljku (slika 4). Okrenite bocu naopačke (slika 5).



- Napunite štrcaljku malom količinom otopine povlačenjem klipa dolje (slika 5A), a zatim klip pritisnite gore kako biste uklonili moguće mjehuriće zraka (slika 5B). Izvucite klip dolje do oznake koja odgovara količini u mililitrima (ml) koju je propisao Vaš liječnik (slika 5C).



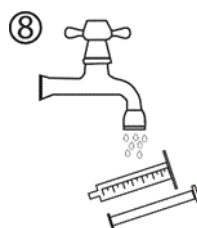
- Vratite bocu u uspravan položaj (slika 6A). Uklonite štrcaljku s nastavka za štrcaljku (slika 6B).



- Ispraznite sadržaj štrcaljke u čašu vode ili u dječju bočicu potiskivanjem klipa do dna štrcaljke (slika 7).



- Popijte cijeli sadržaj čaše/dječje bočice.
- Zatvorite bocu plastičnim navojnim zatvaračem.
- Isperite štrcaljku samo s vodom (slika 8).



Trajanje liječenja:

- Keppra se koristi za dugotrajno liječenje. Trebate nastaviti liječenje lijekom Keppra onoliko dugo koliko je liječnik odredio.
- Nemojte prekinuti liječenje bez savjeta liječnika jer to može pojačati napadaje.

Ako uzmete više lijeka Keppra nego što ste trebali

Moguće su nuspojave predoziranja lijekom Keppra pospanost, uznemirenost, agresija, smanjena pozornost, smetnje disanja i koma.

Obavijestite liječnika ako ste uzeli veću količinu lijeka Keppra nego što ste trebali. Vaš će liječnik odrediti najbolji mogući način liječenja predoziranja.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Keppra

Obavijestite liječnika ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Keppra

Ako prekidate liječenje lijekom Keppra, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje lijekom Keppra, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje lijekom Keppra.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilačke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripu i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećane limfne čvorove (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS]).
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30 % površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko vas primijeti kod vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili nakon povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

- nazofaringitis;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanicu, nervoza ili razdražljivost;

- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), letargija (nedostatak energije i elana), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezija (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], angioedem [oticanje lica, usana, jezika i grla];
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- oštećenje mozga (encefalopatija, za detaljan opis simptoma pogledajte podnaslov „Recite odmah svom liječniku“);
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrene funkcije
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehure i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim bljeđim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Keppra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Nemojte koristiti nakon isteka 7 mjeseci od prvog otvaranja boce.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Keppra sadrži

Djelatna tvar zove se levetiracetam. Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Pomoćne tvari su: natrijev citrat, citratna kiselina, monohidrat, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), amonijev glicirizat, glicerol (E422), tekući maltitol (E965), acesulfamkalij (E950), aroma grožđa, pročišćena voda.

Kako Keppra izgleda i sadržaj pakiranja

Keppra 100 mg/ml oralna otopina je bistra tekućina.

Staklena boca od 300 ml lijeka Keppra (za djecu u dobi od 4 godine i stariju, adolescente i odrasle) pakirana je u kartonsku kutiju koja još sadrži štrcaljku za usta od 10 ml (s oznakom na svakih 0,25 ml) i nastavak za štrcaljku.

Staklena boca od 150 ml lijeka Keppra (za dojenčad i malu djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine) pakirana je u kartonsku kutiju koja još sadrži štrcaljku za usta od 3 ml (s oznakom na svakih 0,1 ml) i nastavak za štrcaljku.

Staklena boca od 150 ml lijeka Keppra (za dojenčad u dobi od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci) pakirana je u kartonsku kutiju koja još sadrži štrcaljku za usta od 1 ml (s oznakom na svakih 0,05 ml) i nastavak za štrcaljku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.

Proizvođač

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Francuska.

ili UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Soome)

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Lietuva
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Somija)

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Keppra 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju levetiracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete koristiti ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Keppra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Keppra
3. Kako se Keppra daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Keppra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Keppra i za što se koristi

Levetiracetam jest antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Keppra se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljane epileptičke napadaje. Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4. godine života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaji mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, dovode do gubitka svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koju se smatra da je genetski uvjetovana).

Keppra koncentrat za otopinu za infuziju je druga mogućnost za bolesnike kada primjena antiepileptičkog lijeka Keppra kroz usta privremeno nije moguća.

2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Keppra

Nemojte koristiti lijek Keppra

- ako ste alergični na levetiracetam, derivate pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego počnete dobivati lijek Keppra

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.

- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, obavijestite svog liječnika.
- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Keppra imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate nepravilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primате liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- Pogoršanje epilepsije:
Napadaji se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze.
Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije rane životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.
Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Keppra, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mlađih od 16 godina Keppra se ne primjenjuje samostalno (monoterapija).

Drugi lijekovi i Keppra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijek koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju lijeka Keppra može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili se koristiti strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje lijeka Keppra ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Keppra sadrži natrij

Jedna najveća pojedinačna doza Keppra koncentrata sadrži 2,5 mmola (ili 57 mg) natrija (0,8 mmola (ili 19 mg) natrija po bočici). To treba uzeti u obzir ako ste na dijati s ograničenim unosom natrija.

3. Kako se Keppra daje

Liječnik ili medicinska sestra će Vam primijeniti lijek Keppra u obliku intravenske infuzije.

Keppra se mora primijeniti dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Intravenski oblik predstavlja drugu mogućnost Vašoj primjeni kroz usta. Možete se prebaciti s filmom obloženih tableta ili s oralne otopine na intravenski oblik ili obrnuto direktno bez prilagođavanja doze. Ukupna dnevna doza i učestalost primjene ostaju jednaki.

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više:

Preporučena doza: između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.

Kad prvi put počnete uzimati lijek Keppra, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.

Doza u djece (4 do 11 godina) i adolescenata (12 do 17 godina) koji imaju manje od 50 kg:

Preporučena doza: između 20 mg na kg tjelesne težine i 60 mg na kg tjelesne težine svaki dan.

Način i put primjene:

Keppra se daje u venu (intravenski).

Preporučena doza mora biti razrijeđena u najmanje 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i nakon toga primijenjena infuzijom kroz 15 minuta.

Za liječnike i medicinske sestre, detaljnija uputa za pravilnu primjenu lijeka Keppra nalazi se u poglavlju 6.

Trajanje liječenja:

- Nema iskustva s levetiracetamom primijenjenim intravenski u razdoblju duljem od 4 dana.

Ako prestanete dobivati lijek Keppra

Ako prekidate liječenje lijekom Keppra, kao i u slučaju drugih antiepileptika, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje lijekom Keppra, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje lijekom Keppra.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripu i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećane limfne čvorove (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS]).
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30 % površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)

- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko vas primijeti kod vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili nakon povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice, mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

- nazofaringitis;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesаница, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), letargija (nedostatak energije i elana), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija /umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezija (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 ljudi

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], angioedem [oticanje lica, usana, jezika i grla];
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- oštećenje mozga (encefalopatija, za detaljan opis simptoma pogledajte podnaslov „Recite odmah svom liječniku“);
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;

- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehure i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim blijedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Keppra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Keppra sadrži

Djelatna tvar zove se levetiracetam. Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Drugi sastojci su: natrijev acetat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Keppra izgleda i sadržaj pakiranja

Keppra koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra, bezbojna tekućina.

Keppra koncentrat za otopinu za infuziju je pakiran u kartonsku kutiju s 10 bočica od 5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgija.

Proizvođač

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija

ili Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italija.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4231 (Somija)

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pravilnu primjenu lijeka Keppra nalaze se u dijelu 3.

Jedna bočica Keppra koncentrata sadrži 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata od 100 mg/ml). Vidjeti Tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Keppra koncentrata kako bi se postigla ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, ili 3000 mg u dvije podijeljene doze.

Tablica 1. Priprema i primjena Keppra koncentrata

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (pola 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 primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Rok valjanosti nakon prvog razrjeđivanja: s mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene razrjeđene otopine odgovornost su korisnika ako se ista ne upotrijebi odmah i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako razrjeđena otopina nije bila u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Utvrđeno je da je Keppra koncentrat fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje tijekom barem 24 sata i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

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