

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕК

Keppra 500 mg, филм-обложени таблети.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg леветирацетам.

За целосна листа на ексципиентите, видете дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолта, 16mm долгнавеста, зарезана со втиснат код „ucb“ и „500“ на едната страна.

Линијата е само за да се олесни кршењето при голтање на таблетата, а не да се дели на еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Кепра е индицирана како монотерапија за третман на парцијални напади со или без секундарна генерализација кај возрасни и адолесценти од 16 години со ново дијагностицирана епилепсија.

Кепра е индицирана како дополнителна терапија:

- за третман на парцијални напади со или без секундарна генерализација кај возрасни, адолесценти, деца и доенчиња на возраст од 1 месец со епилепсија.
- за третман на миоклонични напади кај возрасни и адолесценти од 12 години со јуvenilна миоклонична епилепсија.
- за третман на примарно генерализирани тонично-клонични напади кај возрасни и адолесценти од 12 години со идиопатска генерализирана епилепсија.

#### 4.2 Дозирање и начин на примена

##### Дозирање

##### Парцијални напади

Препорачаната доза за монотерапија (од 16 годишна возраст) и дополнителната терапија е иста; како што е наведено во продолжение.

##### Сите индикации





*Возрасни ( $\geq 18$  години) и адолесценти (12 до 17 години) со телесна тежина од 50 kg или поголема*

Почетна терапевтска доза е 500 mg два пати на ден. Со оваа доза може да се почне од првиот ден од третманот. Меѓутоа може да се даде и помала почетна доза од 250 mg два пати на ден врз основа на проценката на докторот за намалување на нападите наспроти потенцијалните несакани ефекти. Дозата може да се зголеми на 500 mg два пати на ден по две недели.

Во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста, дневната доза може да се зголеми до 1500 mg, два пати на ден. Менувањето на дозата може да се изведе со зголемување или со намалување за 250 mg или 500 mg, двапати на ден секои две до четири недели.

*Адолесценти (12 до 17 години) со телесна тежина под 50 kg и деца од 1 месец*

Докторот треба да ја препише најсоодветната фармацевтска форма, пакување и јачина на лекот во согласност со телесната тежина, возраста и дозата. Видете во делот *Педијатриска популација* за прилагодување на дозата според телесната тежина.

#### Прекин на терапијата со лекот

Доколу леветирацетам треба да се прекине, се препорачува да се прекине постепено (на пример, кај возрасни и адолесценти со телесна тежина поголема од 50 kg: намалување за 500 mg, два пати на ден, на секои две до четири недели; кај доенчиња постари од 6 месеци, деца и адолесценти со телесна тежина помала од 50 kg: намалувањето на дозата не треба да биде поголемо од 10 mg/kg два пати на ден на секои две недели; кај доенчиња помали од 6 месеци: намалувањето на дозата не треба да биде поголемо од 7 mg/kg два пати на ден на секои две недели).

#### Посебни популации

*Постари лица (65 години и постари)*

Прилагодување на дозата се препорачува кај постари пациенти со нарушена бубрежна функција (видете подолу "Нарушување на бубрежната функција").

*Нарушување на бубрежната функција*

Дневната доза мора индивидуално да се прилагоди според бубрежната функција.

За возрасни пациенти упатството за приспособување на дозата е прикажано на долната табела. За да се користи оваа табела за дозирање, потребна е проценка на клиренсот на креатинин на пациентот (CLcr) во ml/min. За возрасни и адолесценти со телесна тежина од 50 kg или поголема, CLcr во ml/min може да се процени од определување на серумскиот креатинин (mg/dl), според следната формула.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{возраста (години)}] \times \text{телесна тежина (kg)}}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}} \times 0.85 \text{ за жени}$$





Потоа CLcr се приспособува на телесната површина (BSA) и тоа:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA на субјект (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Прилагодување на дозата за возрасни пациенти и адолесценти со телесна тежина поголема од 50 kg со нарушена бубрежна функција:

| Група                                                                      | Клиренс на креатинин (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Дозирање и фреквенција                        |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Нормална                                                                   | ≥80                                                | Од 500 до 1500 mg два пати на ден             |
| Лесна                                                                      | 50-79                                              | Од 500 до 1000 mg два пати на ден             |
| Умерена                                                                    | 30-49                                              | Од 250 до 750 mg два пати на ден              |
| Тешка                                                                      | <30                                                | Од 250 до 500 mg два пати на ден              |
| Крајна фаза на бубрежно нарушување кај пациенти на дијализа <sup>(1)</sup> | -                                                  | Од 500 до 1000 mg еднаш на ден <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> Во првиот ден од третманот со леветирацетам се препорачува ударна доза од 750 mg.

<sup>(2)</sup> По дијализата се препорачува дополнителна доза од 250 до 500 mg.

За деца со нарушување на бубрежната функција, дозата на леветирацетам треба да се прилагоди врз основа на бубрежната функција, бидејќи клиренсот на леветирацетам е поврзан со бубрежната функција. Оваа препорака се базира на студии кај возрасни пациенти со нарушена бубрежна функција.

За млади адолесценти, деца и доенчиња, CLcr во ml/min/1.73 m<sup>2</sup> може да се процени од определување на серумскиот креатинин (mg/dl), според следната формула (Schwartz формула):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Висина (cm)} \times \text{ks}}{\text{серумски креатинин (mg/dl)}}$$

ks = 0.45 кај доенчиња родени во терминот и стари до 1 година;

ks = 0.55 кај деца помали од 13 години и адолесценти од женски пол;

ks = 0.7 кај адолесценти од машки пол;

Прилагодување на дозата за доенчиња, деца и адолесценти со телесна тежина помала од 50 kg со нарушена бубрежна функција:

| Група    | Клиренс на креатинин (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Дозирање и фреквенција                             |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                    | Доенчиња на возраст од 1 до 6 месеци               | Доенчиња на возраст од 6-23 месеци, деца и адолесценти со тежина помала од 50 kg |
| Нормална | ≥80                                                | 7 до 21 mg/kg (0.07 до 0.21 ml/kg) два пати на ден | 10 до 30 mg/kg (0.10 до 0.30 ml/kg) два пати на ден                              |
| Лесна    | 50-79                                              | 7 до 14 mg/kg (0.07 до 0.14 ml/kg) два пати на ден | 10 до 20 mg/kg (0.10 до 0.20 ml/kg) два пати на ден                              |





|                                                             |       | ден                                                        | ден                                                         |
|-------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Умерена                                                     | 30-49 | 3.5 до 10.5 mg/kg (0.035 до 0.105 ml/kg) два пати на ден   | 5 до 15 mg/kg (0.05 до 0.15 ml/kg) два пати на ден          |
| Тешка                                                       | <30   | 3.5 до 7 mg/kg (0.035 до 0.07 ml/kg) два пати на ден       | 5 до 10 mg/kg (0.05 до 0.10 ml/kg) два пати на ден          |
| Крајна фаза на бубрежно нарушување кај пациенти на дијализа | --    | 7 до 14 mg/kg (0.07 до 0.14 ml/kg) еднаш на ден<br>(2) (4) | 10 до 20 mg/kg (0.10 до 0.20 ml/kg) еднаш на ден<br>(3) (5) |

<sup>(1)</sup> Кепра перорален раствор треба да се употребува за дози под 250 mg, за дози не поголеми од 250 mg, каде што препорачаната доза не може да се постигне со земање на повеќе таблети и за пациенти кои не можат да голтаат таблети.

<sup>(2)</sup> Во првиот ден од третманот со леветирацетам се препорачува ударна доза од 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> Во првиот ден од третманот со леветирацетам се препорачува ударна доза од 15 mg/kg (0.15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> По дијализата се препорачува дополнителна доза од 3.5 до 7 mg/kg (0.035 до 0.07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> По дијализата се препорачува дополнителна доза од 5 до 10 mg/kg (0.05 до 0.10 ml/kg).

#### *Нарушување на хепатална функција*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепатална функција. Кај пациенти со тешко нарушување на хепатална функција, клиренсот на креатинин може да укаже на постоење на бубрежна инсуфициенција. Поради тоа, се препорачува 50% намалување на дневната дозата на одржување кога клиренсот на креатинин е <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### Педијатриска популација

Докторот треба да ја препише најпогодната фармацевтска дозирана форма, пакување и јачина според возраста, телесната тежина и дозата.

Таблетната формулација не е адаптирана за употреба кај доенчиња и деца на возраст под 6 години. Кепра перорален раствор е преферирана формулација за употреба кај оваа популација. Покрај тоа, достапни јачини на таблетите не се соодветни за почетни третманот кај деца со телесна тежина помала од 25 kg, за пациенти кои не можат да голтаат таблети или за администрација на дози помали од 250 mg. Во сите наведени случаи, треба да се употребува Кепра перорален раствор.

#### *Монотерапија*

Безбедноста и ефикасноста на Кепра за употреба како монотерапија кај деца и адолесценти на возраст под 16 години не е утврдена. Нема достапни податоци.





Адолесценти (возраст 16 и 17 години) со телесна тежина 50 kg или повеќе со парцијални напади или без секундарна генерализација со ново дијагностицирана епилепсија

Видете во делот *Возрасни ( $\geq 18$  години) и адолесценти (12 до 17 години) со телесна тежина од 50 kg или поголема*

*Дополнителна терапија за доенчиња на возраст од 6 до 23 месеци, деца (2 до 11 години) и адолесценти (12 до 17 години) со телесна тежина помала од 50 kg*

Кепра перорален раствор е преферирана формулација за употреба кај доенчиња и деца на возраст под 6 години.

За деца од 6 години и поголеми, Керпра перорален раствор треба да се користи во дози под 250 mg, за дози не поголеми од 250 mg каде препорачаната доза не може да се постигне со земање на повеќе таблети и за пациентите кои не можат да ги проголта таблетите.

За сите индикации треба да се користи најниската ефективна доза. Почетната доза кај деца или адолесценти над 25 kg, треба да биде 250 mg два пати на ден, со максимална доза од 750mg два пати на ден

Дозата кај деца со телесна тежина од 50 kg или повеќе е иста како кај возрасните за сите индикации. Видете во делот *Возрасни ( $\geq 18$  години) и адолесценти (12 до 17 години) со телесна тежина од 50 kg или поголема* за сите индикации.

*Дополнителна терапија за доенчиња на возраст од 1 месец до помалку од 6 месеци*

Перорален раствор е формулацијата за употреба кај доенчиња.

#### Начин на администрација

Филм-обложените таблети треба да се земаат перорално, се голтаат со доволно количество течност и може да се земаат со или без храна. После голтање може да дојде до појава на горчлив вкус поради леветирацетамот. Дневната доза се дава поделена во две еднакви дози.

#### **4.3 Контраиндикации**

Преосетливост на активната супстанција или други пиролидински деривати или на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

#### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

##### Ренално оштетување

При администрација на леветирацетам кај пациенти со нарушување на бубрежната функција може да биде потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со сериозно нарушување на хепатална функција, пред да се одреди дозата, се препорачува да се направи проценка на бубрежната функција (видете дел 4.2).





### Акутно бубрежно оштетување

Употребата на леветирацетам е многу ретко поврзана со појавата на акутно бубрежно оштетување, со време на појавување од неколку дена до неколку месеци.

### Крвни клетки

Ретки случаи на намален број на крвни клетки (неутропенија, агранулоцитоза, леукопенија, тромбоцитопенија и панцитопенија) се поврзани со администрација на леветирацетам, обично на почетокот на третманот. Комплетна крвна слика се препорачува кај пациенти кои страдаат од голема слабост, треска, рекурентни инфекции или нарушувања на коагулацијата (4.8).

### Самоубиство

Самоубиство, обид за самоубиство, суицидни идеи и однесување биле пријавени кај пациенти лекувани со антиепилептични лекови (вклучувајќи леветирацетам). Мета-анализа на рандомизирани плацебо-контролирани испитувања на антиепилептични лекови покажуваат на мало зголемување на ризикот од суицидни идеи и однесување. Не е познат механизмот на овој ризик.

Затоа, пациентите треба да се следат за појава на знаци на депресија и/или на суицидни идеи и однесување и треба да се преземе соодветен третман. Пациентите (и старателите на пациентите) треба да се советуваат да бараат медицински совет при појава на знаци на депресија и/или суицидни идеи или однесување.

### Абнормално и агресивно однесување

Леветирацетам може да предизвика психотични симптоми и нарушувања на однесувањето, вклучително раздрозливост и агресија. Потребно е следење на пациентите кои се на третман со леветирацетам, поради развој на психијатриски знаци кои укажуваат на важни промени во расположението и/или личноста. Доколку се забележат вакви однесувања, треба да се земе во предвид прилагодување или постепено прекинување на третманот. Ако се размислува за прекинување на третманот, видете го делот 4.2.

### Влошување на нападите

Како и кај другите антиепилептични лекови, употребата на леветирацетам во ретки случаи може да доведе до влошување на фреквенцијата или сериозноста на нападите. Овој парадоксален ефект генерално е пријавен во рок од еден месец од почетокот на третман со леветирацетамот или при зголемувањето на дозата на леветирацетам и е реверзибилен по прекинот или намалувањето на дозата. Доколку епилепсијата се влоши, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар. Недостаток на ефикасност или влошување на нападите, на пример, е забележано кај пациенти со епилепсија поврзана со мутации на алфа подединица 8 (SCN8A) на натриумовиот напонски канал.

### Продолжување на QT интервалот на електрокардиограм

Ретки случаи на продолжување на QT на ЕКГ се забележани по ставање на лекот во промет. Леветирацетамот со претпазливост треба да се употребува кај пациенти со продолжен QT-интервал, кај пациенти кои истовремено се третираат со лекови кои влијаат на QT-интервалот или кај пациенти со релевантни претходно постоечки срцеви заболувања или со нарушувања на електролитите.



#### Педијатриска популација

Таблетната формулација не е адаптирана за употреба кај доенчиња и деца на возраст под 6 години.

Достапните податоци кај деца не покажуваат влијание врз растот и пубертетот. Сепак, долготрајните ефекти врз учење, интелигенцијата, растот, ендокрините функции, пубертетот и потенцијалот за раѓање остануваат непознати.

### **4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција**

#### Антиепилептични лекови

Предмаркетиншките податоци од клиничките студии изведени кај возрасни покажуваат дека леветирацетамне влијае на серумските концентрации на постојните антиепилептични лекови (фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон) и дека овие антиепилептични лекови не влијаат на фармакокинетиката на леветирацетам.

Како и кај возрасните, и кај педијатриски пациенти кои примале леветирацетам до 60 mg/kg/ден не биле забележани клинички значајни интеракции.

Ретроспективното одредување на фармакокинетските интеракции кај деца и адолесценти (4 до 17 години) со епилепсија потврдува дека дополнителната терапија со перорално администриран леветирацетам не влијае на серумските концентрации во состојба на рамнотежа ("steady-state") на истовремено администрирани карбамазепин и валпроат. Сепак, податоците укажуваат на зголемување на клиренсот на леветирацетам за 20% кај деца кои земаат антиепилептични лекови кои вршат индукција на ензимите. Прилагодување на дозата не е потребно.

#### Пробенецид

Пробенецид (500 mg четири пати на ден), лек кој ја блокира бубрежната тубуларна секреција, се покажа дека го инхибира реналниот клиренс на примарниот метаболит, но не и на леветирацетамот. И покрај тоа, концентрациите на овој метаболит остануваат ниски.

#### Метотрексат

При истовремена употреба на леветирацетам и метотрексат е пријавено намалување на клиренсот на метотрексат, што резултира со зголемување/продолжување на концентрацијата на метотрексат во крвта до потенцијално токсични нивоа. Концентрациите на метотрексат и леветирацетам во крвта треба внимателно да се следат кај пациенти третирани истовремено со двата лека.

#### Орални контрацептиви и други фармакокинетски интеракции

Леветирацетам од 1000 mg на ден не влијае на фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) и не доведува до промени на ендокрините параметри (лутеинизирачки хормон и прогестерон). Леветирацетам од 2000 mg на ден не влијае на фармакокинетиката на дигоксин и на варфарин и не доведува до промени на протромбинското време. Истовремената примена со дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не влијае на фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Лаксативи

Имало изолирани пријави на намалена ефикасност на леветирацетам кога се администрира осмотскиот лаксатив макрогол истовремено со орален леветирацетам.



Затоа макроголот не треба да се зема орално еден час пред и еден час по земањето на леветирацетам.

#### Храна и алкохол

Храната не влијае на степенот на апсорпција на леветирацетам, но брзината на апсорпција малку се намалува.

Нема достапни податоци за интеракции на леветирацетам со алкохол.

### **4.6 Плодност, бременост и доење**

#### Жени кои имаат потенцијал за раѓање

Жени кои имаат потенцијал за раѓање треба да се советуваат со доктор специјалист. Одлуката за започнување на третман со леветирацетам треба да се разгледа кај жени кои планираат да забременат. Како и кај сите антиепилептични лекови, треба да се избегнува ненадејно прекинување на терапијата со леветирацетам, бидејќи тоа може да доведе до појава на напади кои би можеле да имаат сериозни последици за жената и за нероденото дете. Монотерапија треба да се употребува секогаш е возможно бидејќи терапијата со повеќе антиепилептични лекови AEDs е поврзана со поголем ризик од конгенитални малформации во зависност од употребуваните антиепилептици

#### Бременост

Голем број на постмаркетиншки податоци од бремени жени изложени на леветирацетам како монотерапија ( повеќе од 1800, од кои повеќе од 1500 биле изложени во текот на 1<sup>от</sup> триместар) не укажуваат на зголемување на ризикот за големи конгенитални малформации. Достапни се само ограничени докази за невролошкиот развој на деца кои биле изложени на монотерапија со Кепра во матката. Во секој случај, моменталните епидемиолошки студии ( на околу 100 деца) не укажуваат на зголемен ризик од нарушувања или одложување на невролошкиот развој.

Физиолошките промени за време на бременоста може да влијае на концентрацијата на леветирацетам.

За време на бременост забележано е намалување на концентрацијата на леветирацетам во плазмата. Ова намалување е повеќе изразено за време на третиот триместар (до 60% од основната концентрација пред бременоста). Треба да се обезбеди соодветно клиничко следење на бремените жени кои се лекувани со леветирацетам.

#### Доење

Леветирацетам се излачува во мајчиното млеко. Затоа, доењето не се препорачува. Меѓутоа, ако е потребно лекување со леветирацетам за време на доењето, треба да се процени односот корист/ризик од третманот, во однос на важноста од доењето.

#### Плодност

Во студии изведени кај животни не е утврдено влијание врз репродуктивните способности (видете дел 5.3.). Нема клинички податоци и потенцијалниот ризик кај луѓе не е познат.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини**

Леветирацетам има мало или умерено влијание врз способноста за возење и управување со машини. Поради можната различна индивидуална осетливост, некои пациенти може да доживеат сомноленција или други симптоми од страна на ЦНС, особено во почетокот



на третманот или по зголемување на дозата. Затоа е потребна претпазливост кај пациенти кои возат или управуваат со машини. Се советува пациентите да не возат или да не управуваат со машини сè додека не се потврди дека нивната способност за извршување на овие активности не е засегната.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Резиме за безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции биле назофарингитис, поспаност, главоболка, замор и вртоглавица. Профилот на несакани реакции презентирани подолу се базира на анализи од збирни, плацебо-контролирани клинички испитувања со сите индикации испитани, со вкупно 3,416 пациенти третирани со леветирацетам. Овие податоци се дополнети со употреба на леветирацетам во соодветни отворени продолжени студии, како и постмаркетинг искуство.. Безбедносниот профил на леветирацетам е генерално сличен кај старосните групи (возрасни и педијатриски пациенти) и кај одобрените индикации за епилепсија.

##### Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции пријавени во клинички студии (возрасни, адолесценти, деца и доенчиња над 1 месец) и од постмаркетиншките искуства се наведени во следната табела по органски системи и по честота на јавување. Несаканите реакции се претставени во цел на намалување на сериозноста и нивната честота на јавување е дефинирана како што следува: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), повремени ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и многу ретки ( $< 1/10000$ ).

| MedDRA<br>органски<br>ситеми                      | Категорија на честота на јавување |            |                                                      |                                                                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                   | Многу чести                       | Чести      | Повремени                                            | Ретки                                                                                                                              | Многу ретки |
| Инфекции и<br>инфестации                          | назофарингитис                    |            |                                                      | инфекција                                                                                                                          |             |
| Нарушувања<br>на крвта и на<br>лимфниот<br>систем |                                   |            | тромбоцитопенија,<br>леукопенија                     | панцитопенија,<br>неутропенија,<br>агранулоцитоза                                                                                  |             |
| Нарушувања<br>на имуниот<br>систем                |                                   |            |                                                      | Реакции со<br>еозинофилија и<br>системски<br>симптоми<br>(DRESS)<br>Хиперсензитивност<br>(вклучувајќи<br>ангиоедем и<br>анафилакс) |             |
| Нарушувања<br>на<br>метаболизмот<br>и на          |                                   | анорексија | намалување<br>на телесната<br>тежина,<br>зголемување | Хипонатремија                                                                                                                      |             |



|                                                     |                          |                                                                                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                     |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| исхраната                                           |                          |                                                                                  | на телесната тежина                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                     |                                     |
| Психијатриски нарушувања                            |                          | депресија, непријателство/агресија, анксиозност, инсомнија, нервоза/иритабилност | обиди за самоубиство, суицидни идеи, психотични нарушувања, абнормално однесување, халуцинации, бес, конфузија, паничен напад, емоционална лабилност/промени на расположението, агитација | самоубиство, растројство на личноста, абнормални мисли, делириум                                                                    | опсесивно компулсивни нарушувања ** |
| Нарушувања на нервниот систем                       | сомноленција, главоболка | конвулзии, нарушување на рамнотезата, вртоглавица, летаргија, тремор             | амнезија, нарушување на меморијата, абнормална координација/атаксија, парестезии, нарушувања на вниманието                                                                                | хореоатетоза, дискинезија, хиперкинезија, нарушувања во одот, енцефалопатија, влошување на нападите невролептичен малигнен синдром* |                                     |
| Нарушувања на очите                                 |                          |                                                                                  | диплопија, заматен вид                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                     |                                     |
| Нарушувања на увото и на лабиринтот                 |                          | вертоглавица                                                                     |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                     |
| Нарушувања на срцето                                |                          |                                                                                  |                                                                                                                                                                                           | Продолжен QT интервал на електрокардиограм                                                                                          |                                     |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања |                          | кашлица                                                                          |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                     |
| Нарушувања на                                       |                          | абдоминална                                                                      |                                                                                                                                                                                           | панкреатитис                                                                                                                        |                                     |





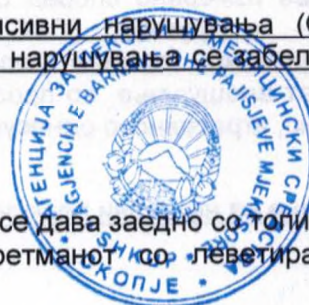
|                                                            |  |                                                |                                           |                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|
| гастроинтестиналниот систем                                |  | болка, дијареја, диспепсија, повраќање, гадење |                                           |                                                                                |  |
| Нарушувања на хепатобилијарниот систем                     |  |                                                | абнормални хепатални функционални тестови | хепатална инсуфициенција, хепатитис                                            |  |
| Бубрежни и уринарни нарушувања                             |  |                                                |                                           | акутно бубрежно оштетување                                                     |  |
| Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво                 |  | исип                                           | алопеција, егзем, пруритус                | токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе |  |
| Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво |  |                                                | мускулна слабост, мијалгија               | Рабдомиолиза и зголемен крвен креатин фосфокиназа                              |  |
| Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација     |  | астенија/замор                                 |                                           |                                                                                |  |
| Повреди, труења и процедурални компликации                 |  |                                                | повреди                                   |                                                                                |  |

\* Преваленцата е значително повисока кај јапонските пациенти во споредба со пациенти кои не се Јапонци.

\*\*Многу ретки случаи на развој на опсесивно-компулсивни нарушувања (OCD) кај пациенти со основна историја на OCD или психијатриски нарушувања се забележани во постмаркетиншкиот надзор.

#### Опис на избраните несакани реакции

Ризикот од анорексија е поголем во колку леветирацетам се дава заедно со топирамат. Во некои случаи на алопеција, после прекин на третманот со леветирацетам е констатирано целосно обновување.





Супресија на коскена срцевина е идентификувана кај некои случаи на панцитопенија.

Случаи на енцефалопатија генерално се појавиле на почетокот на третманот (неколку дена до неколку месеци) и се реверзибилни по прекинување на третманот.

#### Педијатриска популација

Кај пациенти на возраст од 1 месец до помалку од 4 години, вкупно 190 пациенти биле третирани со леветирацетам во плацебо-контролирани и отворени продолжени студии. Шеесет од овие пациенти биле третирани со леветирацетам во плацебо-контролирани студии. Кај пациенти на возраст 4-16 години, вкупно 645 пациенти биле третирани со леветирацетам во плацебо-контролирани и отворени продолжени студии. 233 од овие пациенти биле третирани со леветирацетам во плацебо-контролирани студии. Во двете педијатриски групи, овие податоци се дополнети со постмаркетинг искуство за употреба на леветирацетам.

Покрај тоа, 101 деца на возраст помала од 12 месеци беа изложени во постмаркетиншка студија за безбедност. Не се утврдени безбедносни проблеми при употреба на леветирацетам кај доенчиња помали од 12 месеци со епилепсија

Профилот на несакани реакции на леветирацетам е генерално сличен помеѓу старосните групи и кај одобрените индикации за епилепсија. Резултатите за безбедност кај педијатриски пациенти во плацебо-контролирани клинички студии беа во согласност со безбедносниот профил на леветирацетам кај возрасни, освен за однесувањето и психијатриските несакани реакции кои беа почести кај деца во однос на возрасни. Кај деца и адолесценти на возраст од 4 до 16 години, повраќање (многу често, 11.2%), агитација (често, 3.4%), промени во расположението (често, 2.1%), емоционална лабилност (често, 1.7%), агресија (често, 8.2 %), абнормално однесување (често, 5.6%), и летаргија (често, 3.9%) беа пријавувани многу почесто во однос на другите возрасни групи или во целокупниот безбедносен профил. Кај доенчиња и деца на возраст од 1 месец до помалку од 4 години, раздразливост (многу често, 11.7%) и абнормална координација (често, 3.3%) се пријавувани почесто во однос на другите возрасни групи или во целокупниот безбедносен профил.

Во душло-слепа, плацебо-контролирана педијатриска студија на безбедноста со модел на еднакворедно лекување испитувани со когнитивните и неуропсихолошките ефекти на леветирацетам кај деца на возраст од 4 до 16 години со парцијални напади. Било заклучено дека леветирацетам не се разликува (не помалку вредна) од плацебо во однос на промена на базалните вредности на резултатите од тестот на внимание и меморија (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) во популацијата избрана според протокол. Резултатите во врска со однесувањето и емоционалното функционирање покажале влошување кај пациентите третирани со леветирацетам на агресивното однесување измерено според стандардизирани и систематски начин со користење на валидиран инструмент (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Меѓутоа, испитаниците кои земале Кепра во долготрајни отворени студии на следење не доживуваат влошување, во просек, на однесувањето и емоционалното функционирање; вообичаено, агресивното однесување не било влошено во однос на базалните вредности.

#### Пријавување на несакани реакции





По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

## 4.9 Предозирање

### Симптоми

При предозирање со Кепра забележани со сомноленција, агитација, агресија, намалено ниво на свесност, респираторна депресија и кома.

### Лекување на предозирањето

По акутно предозирање, желудникот може да се испразни со гастрична лаважа или со провоцирано повраќање. Нема специфичен антидот за леветирацетам. Третманот на предозирањето е симптоматски и може да вклучи хемодијализа. Ефикасноста на екстракцијата со дијализа е 60% за леветирацетам и 74% за примарниот метаболит.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиепилептици, останати антиепилептици АТС код: N03AX14.

Активната супстанција, леветирацетам, е пиролидонски дериват (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), кој хемиски не сличен со ниту една од постојните антиепилептични супстанции.

### Механизам на дејство

Механизмот на дејство на леветирацетам се уште не е разјаснет во целост. *Ин витро* и *ин vivo* експерименти укажуваат на тоа дека леветирацетам не ги нарушува основните клеточни карактеристики и нормалната невротрансмисија.

*Ин витро* студиите покажуваат дека леветирацетам влијае на интраневралното ниво на  $\text{Ca}^{2+}$  преку делумна инхибиција на N-типот на  $\text{Ca}^{2+}$  канали и преку намалување на ослободувањето на  $\text{Ca}^{2+}$  од интраневралните депоа. Покрај тоа, тој делумно ја супримира редукцијата на ГАБА-ергичката и на глицинската невротрансмисија индуцирана со цинк и  $\beta$ -карболини. Во *ин витро* студии е прикажано дека леветирацетам се врзува на специфични места во мозочното ткиво на глодачи. Тое специфичното место на врзување е протеинот 2A во синаптичката везикула и со тоа се претпоставува дека тој е вклучен во фузијата на везикулите и егзоцитозата на невротрансмитерите. Леветирацетам и сродните аналози покажуваат различен афинитет за врзување на протеинот 2A во синаптичката везикула, што корелира со јачината на нивната антиконвузивна заштита на



аудиогениот модел на епилепсија кај глувци. Врз основа на овие сознанија се смета дека интеракцијата помеѓу леветирацетамот и протеинот 2A од синаптичките везикули придонесува за антиепилептичниот механизам на дејство на лекот.

#### Фармакодинамски дејства

Леветирацетам има протективно дејство од парцијални и примарно генерализирани напади кај голем број анимални видови без притоа да покажува проконвулзивен ефект. Примарниот метаболит е неактивен. Кај луѓе, активноста на лекот врз парцијални и генерализирани напади (епилептиформни испуштање/ фотопароксизмални одговор) само го потврдува широкиот спектар на фармаколошкиот профил на леветирацетам.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

*Дополнителна терапија за третман на парцијални напади со или без секундарна генерализација кај возрасни, адолесценти, деца и доенчиња на возраст од 1 месец со епилепсија.*

Кај возрасни се изведени 3 двојно слепи, плацебо-контролирани студии со 1000 mg, 2000 mg или 3000 mg/ден, дадени во 2 поделени дози, со времетраење на терапијата до 18 недели со цел да се прикаже ефикасноста на леветирацетам.

Во збирните анализа, процентот на пациенти кои постигнале 50% или поголема редукција на почетната честота на јавување на парцијалните напади неделно со стабилна доза (12/14 недели), бил 27.7%, 31.6% и 41.3% за пациенти кои примале 1000, 2000 или 3000 mg леветирацетам, соодветно и 12.6% за пациентите кои примале плацебо.

#### Педијатриска популација

Изведена е двојно слепа, плацебо-контролирана студија, со 198 пациенти и со времетраење на терапијата до 14 недели за докажување на ефикасноста на леветирацетам кај педијатриски пациенти (4 до 16 години). Во оваа студија пациентите примале фиксна доза леветирацетам од 60 mg/kg/ден (дозирање: два пати на ден).

Кај 44.6% од пациентите на леветирацетам и 19.6% од пациентите на плацебо имале 50% или поголема редукција на почетната честота на јавување на парцијалните напади, неделно.

Со продолжување на долготраен третман, 11.4% од пациентите немале напади најмалку 6 месеци и 7.2% немале напади најмалку 1 година.

Кај педијатриски пациенти (1 месец до помалку од 4 години) ефикасноста на леветирацетам е проценета во дупло-слепа, плацебо-контролирана студија во која биле вклучени 116 пациенти со времетраење на третманот од 5 дена. Во оваа студија, во зависност од возраста пациентите примале дневна доза од 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg во форма на перорален раствор. Дозата од 20 mg/kg на ден со титрирање зголемена на 40 mg/kg на ден кај доенчињата на возраст од еден месец до помалку од шест месеци и дозата од 25 mg/kg на ден со титрирање зголемена на 50 mg/kg на ден кај доенчињата и деца од 6 месеца до помалку од 4 години била употребена во оваа студија. Вкупната дневна доза била давана два пати на ден.

Примарна мерка за ефикасноста била е стапка на одговор (процент од пациентите со  $\geq 50\%$  редукција на просечната дневна честотата на парцијалните напади во однос на почетните вредности) одредена од страна на слеп централен читач со користење на 48-часовен видео ЕЕГ. Анализата на ефикасноста се состои од 409 пациенти кои имале





најмалку 24 часа на видео ЕЕГ во основни период и во период оценувања. 43.6% од пациентите третирани со леветирацетам и 19.6% од пациентите кои примале плацебо биле сметани како реагирале. Резултатите се конзистентни во однос на други возрастни групи. Со континуиран долготраен третман, 8.6% од пациентите немале напади најмалку 6 месеци и 7.8% пациенти немале напади најмалку 1 година.

35 бебиња помали од 1 година со парцијални почетни напади биле изложени на плацебо контролирана клиничка студија, од кои само 13 биле на возраст <6 месеци.

*Монотерапија за третман на парцијални напади со или без секундарна генерализација кај пациенти од 16 години со ново дијагностицирана епилепсија.*

Ефикасноста на леветирацетам како монотерапија е докажана во двојно слепа студија, со паралелна група, преку не-инфериорна споредба со карбамазепин со контролирано ослободување (CR, controlled release), кај 576 пациенти над 16-годишна возраст со ново или скоро дијагностицирана епилепсија.

Селектирани се само пациенти со парцијални напади (непровоцирани) или генерализирани тонично-клонични напади. Пациентите биле рандомизирани да примаат карбамазепин CR 400-1200 mg/ден, или леветирацетам 1000-3000 mg/ден, во времетраење на третманот до 121 недела, во зависност од одговор.

Кај 73.0% од пациентите лекувани со леветирацетам и кај 72.8% од пациентите лекувани со карбамазепин, беше постигнато ослободување од нападите во период од шест месеци; прилагодена апсолутната разлика меѓу третманите била 0.2% (95% CI: -7.8 8.2). Повеќе од половина од испитаниците останаа без напади до 12 месеци (56.6% и 58.5% од пациентите лекувани со леветирацетам и карбамазепин CR, соодветно).

Во студии од клиничката практика, истовремената антиепилептична терапија може да се прекине кај ограничен број на пациенти кои реагираат на дополнителната терапија со леветирацетам (36 од 69 возрастни пациенти).

*Дополнителна терапија за третман на миоклонични напади кај возрастни и кај адолесценти од 12 години со јуvenilна миоклонална епилепсија.*

Ефикасноста на леветирацетам е докажана во двојно слепа, плацебо-контролирана студија, со времетраење до 16 недели, кај пациенти 12 години и постари со идиопатска генерализирана епилепсија со миоклонични напади во различни синдроми. Повеќето од пациентите имале јуvenilна миоклонична епилепсија.

Во оваа студија дозата на леветирацетам била 3000 mg/ден, дадена во 2 поделени дози. 58.3% од пациентите лекувани со леветирацетам и 23.3% од пациентите на плацебо имале најмалку 50% редукција на деновите со миоклонични напади, неделно.

Со континуиран долготраен третман, 28.6% од пациентите немале миоклонични напади најмалку 6 месеци и 21.0% немале миоклонични напади најмалку 1 година.

*Дополнителна терапија за третман на примарно генерализирани тонично-клонични напади кај возрастни и адолесценти од 12 години со идиопатска генерализирана епилепсија.*

Ефикасноста на леветирацетам беше докажана во 24-неделна двојно слепа, плацебо-контролирана студија со вклучени возрастни, адолесценти и ограничен број деца со идиопатска генерализирана епилепсија со примарно генерализирани тонично-клонични (ПГТЦ) напади во различни синдроми (јуvenilна миоклонична епилепсија, јуvenilна апсенс-епилепсија, апсенс-епилепсија во детството, епилепсија со „Grand Mal“ напади при



будење). Во оваа студија, дозата на леветирацетам била 3000 mg/ден за возрасни и за адолесценти или 60 mg/kg/ден за деца, дадена во 2 поделени дози.

72.2% од пациентите третирани со леветирацетам и 45.2% од пациентите на плацебо имале 50% или поголемо намалување на фреквенцијата на ПГТЦ нападите, неделно. Со продолжување на долготраен третманот, 47.4% од пациентите немале тонично-клонични напади најмалку 6 месеци и 31.5% немале тонично-клонични напади најмалку 1 година.

## 5.2 Фармакокинетски својства

Леветирацетам е високо растворлив и порозни соединение. Има линеарен фармакокинетски профил, со мали интра- и интер-индивидуални варијации. Нема промени во клиренсот по повторувана администрација. Нема докази за било какво значајно влијание на расата, полот или на времето од денот во кое е даван лекот. Фармакокинетскиот профил кај здрави доброволци е компарабилен со пациенти со епилепсија.

Поради својата целосна и линеарната апсорпција, може да се предвидат плазматските нивои од пероралната доза на леветирацетам, изразена во mg/kg телесна тежина. Поради тоа, не е потребно следење на плазматските нивои на леветирацетам.

Утврдена е сигнификантна корелација помеѓу концентрациите во плунката и во плазмата кај возрасни и кај деца (односот на концентрациите во плунката и во плазмата бил од 1 до 1.7 за пероралната таблетна формулација, односно 4 часа по давање дозата за перорален раствор).

### Возрасни и адолесценти

#### Апсорпција

Леветирацетам брзо се ресорбира по перорална администрација. Апсолутната биолошка расположивост по орална администрација е околу 100%.

Максимални концентрации во плазмата ( $C_{max}$ ) се постигнуваат по околу 1.3 часа од дозирањето. Состојба на рамнотежа ("Steady-state") се постигнува после два дена, при дозирање два пати на ден. Максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се обично 31 и 43  $\mu\text{g/ml}$  по давање 1000 mg еднаш на ден, односно 1000 mg, два пати на ден. Степенот на апсорпција е дозно-независен и не се менува со храна.

#### Дистрибуција

Не се достапни податоци за дистрибуција во ткивата кај луѓе. Леветирацетам и неговиот примарен метаболит слабо се врзуваат за протеините од плазмата (<10%).

Волуменот на дистрибуција на леветирацетам е приближно 0.5-0.7 l/kg, вредност која е блиска до вкупниот волумен на телесната вода.

#### Биотрансформација

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно кај луѓе. Главен метаболичен пат (24% од дозата) е ензимска хидролиза во ацетамидната група. Примарниот метаболит UCS L057 не се добива со учество на ензимите цитохром P450 во црниот дроб. Хидролизата





на ацетамидната група може да се регистрира во голем дел од ткивата, вклучувајќи и крвните клетки. UCB L057 метаболитот не е фармаколошки активен.

Идентификувани се и два минорни метаболити. Еден од нив се добива со хидроксилација на пиролидонскиот прстен (1.6% од дозата), а другиот преку отворање на пиролидонскиот прстен (0.9% од дозата). Другите неидентификувани компоненти изнесува само 0.6% од дозата.

Во *ин vivo* услови не е утврдена енантиомерска интерконверзија ниту за леветирацетам ниту за примарниот метаболит.

Во *ин vitro* услови, леветирацетам и неговиот примарен метаболит се покажало дека не ја инхибираат активноста на главните хумани изоформи на црнодробниот цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глукуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазата. Покрај тоа, леветирацетам не влијае на *ин vitro* глукуронидацијата на валпроичната киселина.

Во култура на хумани хепатоцити, леветирацетам има мало или никакво влијание врз CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам предизвикува слаба индукција на CYP2B6 и CYP3A4. *Ин vitro* податоци и *ин vivo* податоци на интеракција на перорални контрацептиви дигоксин и варфарин укажуваат на тоа дека *ин vivo* не се очекува значајна индукција на ензимите. Поради тоа, интеракцијата на Кепра со други супстанции или обратно не е веројатна.

### Елиминација

Полуживотот на елиминација кај возрасни е  $7 \pm 1$  час и не се менува со дозата, начинот на администрација или повторувана администрација. Средни вкупниот телесен клиренс е 0.96 ml/min/kg.

Главен пат на екскреција е преку урината, околу 95% од дозата (околу 93% од дозата се екскретираат во рок од 48 часа). Преку фецесот се екскретира 0.3% од дозата. Кумулативната уринарна екскреција на леветирацетам и неговиот примарен метаболит е 66% односно 24% од дозата во текот на првите 48 часа. Реналниот клиренс на леветирацетам и UCB L057 е 0.6 односно 4.2 ml/min/kg. Тоа покажува дека леветирацетам се излачува преку гломеруларна филтрација со последователна тубуларна реапсорпција и дека примарниот метаболит исто така се излачува преку активна тубуларна секреција во прилог на гломеруларна филтрација. Елиминацијата на леветирацетам корелира со клиренсот на креатининот.

### Стари луѓе

Кај стари луѓе, полуживотот на елиминација се зголемува за околу 40% (10 до 11 часа). Тоа е поврзано со намалувањето на реналната функција кај оваа популација (видете дел 4.2).

### Нарушување на бубрежната функција

Очигледниот телесен клиренс на леветирацетам и на неговиот примарен метаболит е во корелација со клиренсот на креатининот. Затоа е препорачливо дневната доза на





одржување на Кепра да се прилагоди врз основа на клиренсот на креатинин кај пациенти со умерени и тешки оштетувања на бубрезите (видете дел 4.2).

Кај возрасни испитаници со анурична крајна фаза на бубрежно нарушување, полуживотот на елиминација е околу 25 и 3.1 часа за време на интердијализниот и интрадијализниот период, соодветно.

За време на 4-часовна дијализа се отстранува 51% од леветирацетамот.

#### Нарушување на хепатална функција

Кај испитаници со благо и умерено нарушување на хепатална функција нема значајни промени во клиренсот на леветирацетамот. Кај повеќето пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција, клиренсот на леветирацетамот е намален за повеќе од 50%, поради истовременото нарушување на бубрежната функција (видете дел 4.2).

#### Педијатриска популација

##### *Деца (4 до 12 години)*

По перорална администрација на единечна доза (20 mg/kg) кај деца со епилепсија (6 до 12 години), полуживотот на елиминација на леветирацетам е 6 часа. Очигледниот клиренс прилагоден на телесна тежина, е 30% поголем отколку кај возрасни со епилепсија.

По перорална администрација на повторувана доза (20 до 60 mg/kg на ден) кај деца со епилепсија (4 до 12 години), леветирацетам брзо се апсорбира. Максималната плазматска концентрација е забележана 0.5 до 1.0 час по дозирањето. Максималните плазматски концентрации и површината под кривата покажуваат линеарно и пропорционално зголемување со дозата. Полуживотот на елиминација е околу 5 часа. Очигледниот телесен клиренс изнесува 1.1 ml/min/kg.

##### *Доенчиња и деца (1 месец до 4 години)*

По администрација на единечна доза (20 mg/kg) на перорален раствор 100 mg/ml кај деца со епилепсија (1 месец до 4 години), леветирацетам брзо се апсорбира и максималните плазматски концентрации биле забележани 1 час по дозирањето. Фармакокинетските резултати покажуваат дека полуживотот на елиминација (5.3 часа) е пократок отколку кај возрасни (7.2 часа) и очигледниот клиренс е побрз (1.5 ml/min/kg) во однос на возрасни (0.96 ml/min/kg).

Во популациона фармакокинетска анализа спроведена кај пациенти од 1 месец до 16 годишна возраст, телесна тежина е значително корелирана со очигледниот клиренс (клиренсот се зголемува со зголемување на телесната тежина) и волуменот на дистрибуција. Возраста, исто така, има влијание на двата параметри. Овој ефект е поизразен за помлади деца, се намалува со зголемување на возраста и станува безначаен на околу 4-годишна возраст.



Во двете популациони фармакокинетски анализи има зголемување за околу 20% на клиренсот на леветирацетам кога тој се дава истовремено со други антиепилептички препарати кои доведуваат до индукција на ензими.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедноста, фармакологијата, генотоксичност и потенцијал за карциногеност ..

Несакани ефекти кои не се забележани во клинички студии, но се гледани кај стаорци и во помал степен кај глувци со изложување на дози слични на хуманите дози, и со можно значење за клиничка употреба, се промени на црниот дроб што укажува на адаптивен одговор како што се зголемување на телесната тежина и центрилобуларна хипертрофија, масна инфилтрација и зголемено ниво на хепаталните ензими во плазмата.

Не се забележани несакани реакции врз машкиот или женскиот фертилитет или репродукција кај стаорци третирани со дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRDH на mg/m<sup>2</sup> или изложеност) во родителите и F1 генерацијата.

Биле спроведени две студии врз ембрио-феталниот развој (EFD, embryo fetal development) кај стаорци кои примале 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. Кај стаорците кои примале 3600 mg/kg/ден, во само една од 2 EFD студии било забележано лесно намалување на тежината на фетусот со минимално зголемување на варијациите на скелетот/минорни аномалии. Не е забележан ефектот на морталитет на ембрионите или зголемена инциденца на малформации. НОАЕЛ (нивото до кое не се забележани несакани ефекти) беше 3600 mg/kg/ден за бремените женки кај стаорци (x 12 MRHD на mg/m<sup>2</sup>) и 1200 mg/kg/ден за фетусите.

Биле спроведени четири студии врз ембрио-феталниот развој кај зајаци кои примале дози од 200, 600, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Дозата од 1800 mg/kg/ден предизвикала значајна токсичност за мајката и намалување на тежината на фетусите со зголемена инциденцата на фетусите со кардиоваскуларни/скелетни аномалии. НОАЕЛ беше помала од 200 mg/kg/ден за мајките и 200 mg/kg/ден за фетусите (еднаква на MRHD на mg/m<sup>2</sup>).

Студијата во која бил следен пери и пост-наталниот развој била изведена кај стаорци кои биле третирани со леветирацетам во дози од 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. НОАЕЛ беше  $\geq 1800$  mg/kg/ден за женките F0, и за опстанокот, растот и развојот на F1 генерацијата на новородени до одбивањето (x 6 MRDH на mg/m<sup>2</sup>).

Неонаталните и јувенилните анималните студии кај стаорци и кучиња покажале дека не се видени несакани ефекти во ниту една од стандардните крајни точки на развој или созревање со дози до 1800 mg/kg/ден (x 6-17 MRDH на mg/m<sup>2</sup>).

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:



Кроскармелоза натриум  
Макрогол 6000  
Колоидна дехидрирана силика  
Магнезиум стеарат.

Филм обвивка:

Поливинил алкохол, парцијално хидролизиран  
Титаниум диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Жолт железо оксид (E172).

## 6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

## 6.3 Рок на траење

3 години.

## 6.4 Специјални мерки за чување

Медицинскиот производ не бара посебни услови на чување.

## 6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Алуминиум/PVC блистери сместени во картонската кутија која содржи 60 филм обложени таблети и упатство за пациентот.

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Секој остаток од медицинскиот производ или отпадок треба да се исфрли во согласност со локалните прописи.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-11, 1000 Скопје

## 8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-2680/2 од 15.06.2020

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Датум на прва регистрација: 28.06.2007.  
Датум на обнова: 18.08.2017  
Датум на пренос на решение: 15.06.2020





**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

11. 11. 2017/2018. год.



