

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete (levetiracetam)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Levetiracetam Belupo ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Levetiracetam Belupo.

Detaljne upute o primjeni lijeka Levetiracetam Belupo, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Levetiracetam Belupo i za što se koristi?

Levetiracetam Belupo je generički lijek. To znači da je Levetiracetam Belupo istovjetan referentnom lijeku *Keppra 250 mg, 500 mg, 1000 mg film-coated tablets* koji je već odobren u Europskoj uniji. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Levetiracetam Belupo se koristi:

- kao monoterapija u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje.
- 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 u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Kako djeluje Levetiracetam Belupo?

Levetiracetam Belupo pripada skupini antiepileptika, a djeluje tako da sprječava epileptičke napadaje.

Kako se primjenjuje Levetiracetam Belupo?

Levetiracetam Belupo su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta.

Levetiracetam Belupo se uzima dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan, sa ili bez hrane. Liječnik će odlučiti o ispravnoj dozi lijeka Levetiracetam Belupo.

Uobičajena doza levetiracetama za odrasle i adolescente (od 16. godine života), ako se primjenjuje kao monoterapija, je između 1000 mg i 3000 mg svaki dan, uz preporučenu početnu dozu od 250 mg dva puta na dan koju nakon dva tjedna treba povećati do inicijalne terapijske doze.

Uobičajena doza levetiracetama za odrasle i adolescente (12 do 17 godina) koji imaju 50 kg ili više, ako se primjenjuje kao dodatna terapija, je između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.

Uobičajena doza levetiracetama za dojenčad (6 do 23 mjeseca), djecu (2 do 11 godina) i adolescenate (12 do 17 godina) koji imaju manje od 50 kg, ako se primjenjuje kao dodatna terapija, je između 20 mg na kg tjelesne težine i 60 mg na kg tjelesne težine svaki dan. Za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina i djece od 25 kg ili manje liječenje je najbolje započeti oralnom otopinom levetiracetama.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Levetiracetam Belupo?

Budući da je Levetiracetam Belupo generički lijek, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti, u pacijenata su provedena ispitivanja kojima se dokazuje da je lijek bioekvivalentan referentnom lijeku Keppra. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave Levetiracetama Belupo?

Budući da je Levetiracetam Belupo generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Levetiracetam Belupo može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke od nuspojava poput nazofaringitisa, pospanosti, umora i omaglice, mogu se češće javiti na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Te bi se nuspojave s vremenom trebale smanjiti.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika)

- nazofaringitis
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 100 bolesnika)

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

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 1000 bolesnika)

- 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
- promijenjeni nalazi funkcije jetre
- gubitak kose, ekcem, svrbež
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima)
- ozljeda.

Rijetke nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 bolesnika)

- infekcija
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica
- teške reakcije preosjetljivosti (engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)
- smanjena razina natrija u krvi
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja)
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- pankreatitis
- zatajenje jetre, hepatitis
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehure i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim bljeđim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*), 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*).

Na koji način je Levetiracetam Belupo odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Levetiracetam Belupo odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Keppra. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Levetiracetam Belupo veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Levetiracetama Belupo?

Kako bi se osiguralo da se Levetiracetam Belupo koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Levetiracetam Belupo, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o Levetiracetamu Belupo

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete, Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete i Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. listopada 2014. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Levetiracetam Belupo, pročitajte uputu o lijeku (<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-13-01-166.pdf>) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u studenom 2014.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete
(levetiracetam)

Datum: Studeni 2014.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete, Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete i Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 29. listopada 2014. godine.

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

Levetiracetam je indiciran i 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.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen, no čini se da se razlikuje od mehanizama ostalih suvremenih antiepileptika. 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.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete, Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete i Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Keppra 250 mg, 500 mg, 1000 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja UCB Pharma S.A., odobrenog 2000. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Levetiracetam Belupo su filmom obložene tablete koje sadrže 250 mg, 500 mg ili 1000 mg levetiracetama, pakirane u PVC//Al blistere. Blisteri su pakirani u kartonsku kutiju, a svaka kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su kukuruzni škrob, povidon K30, bezvodni koloidni silicijev dioksid, talk i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u film ovojnici su djelomično hidroliziran polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 i talk. Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete sadrže i boju indigo carmine aluminium lake (E132), dok Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete sadrže i boju žuti željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je levetiracetam, opisana u Europskoj farmakopeji.

Levetiracetam je bijeli do gotovo bijeli prašak, vrlo lako topljiv u vodi, topljiv u acetonitrilu, gotovo netopljiv u heksanu.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar levetiracetam je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje, dodatna ispitivanja navedena u Ovjernici Europske farmakopeje te zahtjev za veličinu čestica. Dostavljeni su rezultati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 5 godina uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

II.3 Lijek

Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete su plave, duguljaste filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „250“ i razdjelnim urezom na istoj strani.

Levetiracetam Belupo 500 mg filmom obložene tablete su žute, duguljaste filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „500“ i razdjelnim urezom na istoj strani.

Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „1000“ i razdjelnim urezom na istoj strani.

Tablete se mogu prepoloviti na dvije jednake doze.

Cilj razvoja formulacije bio je proizvesti tablete esencijalno slične tabletama referentnog lijeka Keppra. Priloženi su podaci o razvoju formulacije koji obuhvaćaju podatke o izboru i

količini pomoćnih tvari u formulaciji, razvoju proizvodnog postupka i izboru metode ispitivanja oslobađanja djelatne tvari iz tableta. Prema priloženim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz serija tableta od 1000 mg ispitivanog i referentnog lijeka korištenih u ispitivanju bioekvivalencije, oslobođeno je više od 85% levetiracetama nakon 15 minuta. Za niže jačine lijeka zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Sličnost profila oslobađanja potvrđena je pri tri različita pH i u vodi za jednu seriju svih jačina ispitivanog lijeka naspram svih jačina referentnog lijeka.

Proizvodni postupak koji se provodi vlažnom granulacijom odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka za po dvije pilot serije te je dostavljen protokol validacije za proizvodne serije lijeka.

Zahtjevom kakvoće obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. U zahtjevu kakvoće u roku valjanosti lijeka propisane su više granice za ukupna onečišćenja od zahtjeva kakvoće za puštanje u promet te se dodatno ispituje jedno onečišćenje i otpornost prema drobljenju. Samo za puštanje u promet ispituje se IR identifikacija djelatne tvari i boja te ujednačenost doznih jedinica. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za po dvije validacijske, odnosno stabilitetne serije svake jačine lijeka. Svi rezultati za sve serije su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti za po dvije serije svake jačine lijeka do 36 mjeseci pri 25°C/60%RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75%RV. Svi rezultati su unutar predloženih granica. Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja. Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je prema ICH uvjetima za jednu seriju tableta od 250 mg i 1000 mg izravno izloženih svjetlosti te opremljenih u PVC//Al blister. Svi kritični parametri tijekom ispitivanja fotostabilnosti su unutar granica zahtjeva kakvoće te je zaključeno kako je lijek fotostabilan.

Proizvođač lijeka obvezao se uključiti prve tri proizvodne serije tableta u praćenje stabilnosti.

III. NEKLINIČKI PODACI

Levetiracetam Belupo je generički lijek referentnog lijeka *Keppra 250 mg, 500 mg, 1000 mg film-coated tablets* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja levetiracetama već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar levetiracetam, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Levetiracetam je dobro poznata djelatna tvar prisutna na tržištu Europske unije od 2000. godine.

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je ispitivanje bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Keppra 1000 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja UCB Pharma S.A., s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

Tražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine od 250 mg i 500 mg na temelju:

- istog proizvodnog postupka,
- linearne farmakokinetike,
- istog kvalitativnog sastava i proporcionalnosti doza,
- prikladnih ispitivanja profila oslobađanja djelatne tvari.

Temeljem dostavljenih podataka *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari iz lijeka, opravdana je mogućnost za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije za jačine 250 i 500 mg (u odnosu na jačinu od 1000 mg).

Provedeno je usporedno ispitivanje bioraspoloživosti jednokratno primijenjenih levetiracetam filmom obloženih tableta jačine 1000 mg na tašte, u 22 zdrava dobrovoljca (muški i ženski dobrovoljci; nepušači ili bivši pušači; 18-55 godina; indeks tjelesne mase (BMI) 18.5-30 kg/m²) s periodom ispiranja od 7 dana.

Uzorci krvi uzimani su 0.17, 0.25, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 i 36 sati nakon primjene lijeka. Svi ispitanici uključeni su u statističku analizu.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC _{0-t} xg/ml/h	AUC _{0-∞} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	t _{max} h
Ispitivani lijek	274,484	286,394	35,059	0,5
Referentni lijek	267,754	278,475	31,791	0,75
*Omjer (90% CI)	102,43 (100,03-104,88)	102,83 (100,95-104,74)	109,03 (100,67-118,1)	/
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Na temelju dostavljenog ispitivanja bioekvivalencije zaključeno je da je lijek Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete bioekvivalentan referentnom lijeku *Keppra 1000 mg film-coated tablets*.

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka 1000 mg mogu se ekstrapolirati i na jačine lijeka 250 mg i 500 mg, u skladu s uvjetima u smjernici *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, dio 4.1.6.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul I*.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul V*, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Levetiracetam Belupo.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku *Levetiracetam 250 mg; 500 mg; 750 mg; 1000 mg Film-Coated Tablets*, te prihvaćenog u sklopu decentraliziranog postupka UK/H/3150/001-004/DC.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Levetiracetam Belupo odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Keppra 250 mg, 500 mg, 1000 mg film-coated tablets* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Levetiracetam Belupo i tableta referentnog lijeka (na tabletama od 1000 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja (na tabletama od 250 mg, 500 mg i 1000 mg) potvrđena je bioekvivalencija lijeka Levetiracetam Belupo s referentnim lijekom Keppra.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Levetiracetam Belupo 250 mg filmom obložene tablete, Levetiracetam Belupo 500

mg filmom obložene tablete i Levetiracetam Belupo 1000 mg filmom obložene tablete 29. listopada 2014. godine.