

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 250 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 500 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Levetiracetam Accord 250 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Levetiracetam Accord 500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,013 mg bojila *sunset yellow* FCF (E110).

Levetiracetam Accord 1000 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Tableta se može razdijeliti u jednake polovice.

Levetiracetam Accord 250 mg filmom obložene tablete
Bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna s utisnutom oznakom „L 64” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

Levetiracetam Accord 500 mg filmom obložene tablete
Žuta, ovalna, bikonveksna s utisnutom oznakom „L 65” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
Ružičasta, ovalna, bikonveksna s utisnutom oznakom „L 66” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

Levetiracetam Accord 1000 mg filmom obložene tablete
Bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna s utisnutom oznakom „L 67” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Levetiracetam je indiciran 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

Starije osobe (65 godina i starije)

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 više 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 teški 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 oralnu otopinu levetiracetama.

(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 prilagođen za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

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

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost levetiracetama u monoterapiji u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu ustanovljene.

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

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

U djece od 6 godina i starije, Levetiracetam oralnu otopinu treba primijenjivati 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 neke druge pirolidonske derivate 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. Izostanak djelotvornosti ili pogoršavanje napadaja prijavljeno je, primjerice, u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa 8 podjedinice voltažno ovisnih natrijskih kanala (engl. *sodium voltage-gated channel alpha subunit 8*, 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

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete sadrže bojilo *sunset yellow* (E110) koje može uzrokovati 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 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 levetiracetamom in utero. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na 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 rijetko</u>
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringiti s			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) ⁽¹⁾ , 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, nesanica, nervoza/razdražlj ivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno- kompulzivni poremećaj ⁽²⁾
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksij a, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiog ramu	

<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>				<u>Akutno oštećenje bubrega</u>	
<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		

(1) Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

(2) U okviru praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) u bolesnika s postojećim OKP-om ili drugim psihijatrijskim poremećajima u anamnezi.

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

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

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

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

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

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece od 4. do 16. godine života s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije 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). Međutim, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem, u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Postupak kod predoziranja

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 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 djelomičnih napadaja tjedno uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1000 mg, 31,6% kod uzetih 2000 mg i 41,3% kod uzetih 3000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4. do 16. godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan). U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika, koji su dobivali placebo zapaženo je 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti 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 titiranja ovisnoj o dobi. Doza od 20 mg/kg/dan titirana je do 40 mg/kg/dan u dojenčadi u dobi od jednog do manje od 6 mjeseci, a doza od 25 mg/kg/dan titirana je do 50 mg/kg/dan u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna se dnevna doza davala dva puta na dan.

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

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

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko-slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane 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 starijih 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 cirkadijalni 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 µg/ml nakon jedne doze od 1000 mg i 43 µg/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. 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 levetiracetama s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

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

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina, i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66% odnosno 24% doze tijekom prvih 48 sati.

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

Eliminacija levetiracetama povezana je s klirensom kreatinina.

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

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

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

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvrijeme života 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 kancerogenog potencijala.

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 primijećene nuspojave 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-fetal development*, EFD) u štakora s dozama od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo utjecaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (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
povidon K-30
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

polivinilni alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

500 mg
željezov oksid, žuti (E172)

750 mg
željezov oksid, crveni (E172)
sunset yellow FCF (E110)

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

PVC/Al blister pakiranje:
Jedno pakiranje sadrži 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tableta.
Pakiranja djeljiva na jedinične doze (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) sadrže 30x1, 60x1 i 100x1 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

Za 250 mg:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)

EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

Za 500 mg:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

Za 750 mg:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)

EU/1/11/712/035-37 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

Za 1000 mg:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)

EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. listopad 2011

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpanj 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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 ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grčka

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

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama 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 je opisan 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 rizicima, 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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 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**

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
30 X 1 filmom obloženih tableta
60 X 1 filmom obloženih tableta
100 X 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

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**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)
EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Accord 250 mg

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 BLISTER ILI STRIP

PVC-Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 250 mg filmom obložena tableta
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

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, 200 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 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
200 filmom obloženih tableta
30 X 1 filmom obloženih tableta
60 X 1 filmom obloženih tableta
100 X 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

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**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Levetiracetam Accord 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži je 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC/Al blister pakiranje

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Levetiracetam Accord 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

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, 200 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE 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

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
30 X 1 filmom obloženih tableta
60 X 1 filmom obloženih tableta
100 X 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Levetiracetam Accord 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži je 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC-Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

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, 200 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 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
200 filmom obloženih tableta
30 X 1 filmom obloženih tableta
60 X 1 filmom obloženih tableta
100 X 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tableta u PVC/Al blisteru)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tableta u blisteru djeljivom na jedinične doze)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Accord 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži je 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC-Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Accord 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Levetiracetam Accord 250 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 500 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete
Levetiracetam Accord 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 Levetiracetam Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Levetiracetam Accord
3. Kako uzimati Levetiracetam Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Levetiracetam Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Levetiracetam Accord i za što se koristi

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

Levetiracetam Accord 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 Levetiracetam Accord

Nemojte uzimati Levetiracetam Accord

- 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 Levetiracetam Accord

- 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 Levetiracetam Accord 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 primate 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. Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Levetiracetam Accord, što prije se obratite liječniku. Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije s ranom pojavom (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja izaziva više vrsta napadaja i gubitak sposobnosti možda ćete primijetiti da su napadaji prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Levetiracetam Accord

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 Levetiracetam Accord 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 Levetiracetam Accord ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Levetiracetam Accord

Levetiracetam Accord 750 mg filmom obložene tablete sadrže *Sunset Yellow* FCF (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije. Druge jačine Levetiracetam tableta ne sadrže ovaj sastojak.

3. Kako uzimati Levetiracetam Accord

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.

Levetiracetam Accord 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 Levetiracetam Accord, 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 Levetiracetam Accord 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 levetiracetama sukladno dobi, tjelesnoj težini i dozi.

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

Trajanje liječenja

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

Ako uzmete više Levetiracetam Accorda nego što ste trebali

Moguće su nuspojave predoziranja levetiracetamom 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 Levetiracetam Accord

Obavijestite liječnika ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Levetiracetam Accord

Ako prekidate liječenje Levetiracetam Accordom, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja.

Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje Levetiracetam Accordom, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje Levetiracetam Accordom.

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 one 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 alergijske (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), povećane limfne čvorove i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (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

- upala nosa i ždrijela;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

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

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanica, 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), parestezije (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije;

- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mialgija (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 mjehuriće 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 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

- ponavljanje nepoželjnih misli ili fizičkih osjećaja ili poriva da se stalno ponavlja neka radnja (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. 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 Levetiracetam Accord

- 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 i „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Levetiracetam Accord sadrži

Djelatna tvar je levetiracetam.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg, 500 mg, 750 mg ili 1000 mg levetiracetama.

Sastojci u jezgri tablete su:

umrežena karmelozanatrij, povidon K-30, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b).

Film ovojnica sadrži:

250 mg:

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk

500 mg:

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, žuti željezov oksid (E 172)

750 mg:

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, crveni željezov oksid (E 172), sunset yellow FCF (E110)

1000 mg:

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk

Kako Levetiracetam Accord izgleda i sadržaj pakiranja

250 mg:

Bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „L 64” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

500 mg:

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „L 65” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

750 mg:

Ružičasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „L 66” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

1000 mg:

Bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „L 67” i razdjelnom crtom na jednoj strani, te bez oznaka na drugoj strani.

Levetiracetam Accord filmom obložene tablete 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg se pakiraju u PVC-Al blister pakiranja. Blisteri se dalje pakiraju u kutije s Uputama o lijeku te sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tableta po pakiranju. Osim toga, tablete su također dostupne u blisterima djeljivim na jedinične doze za pakiranja od 30x1, 60x1 i 100x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grčka

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

Drugi izvori informacija

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