

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete.
Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete.
Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete.
Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,156 mg boje sunset yellow E110.

Levetiracetam Actavis 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).

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete.

Ovalna, svijetloplava tableta, veličine 13,6 x 6,4 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „250“ na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete.

Ovalna, žuta tableta, veličine 17,1 x 8,1 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „500“ na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete.

Ovalna, narančasta tableta, veličine 19,0 x 9,3 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „750“ na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete.

Ovalna, bijela tableta, veličine 19,0 x 10,0 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „1000“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Levetiracetam Actavis 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 Actavis 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 miokloničnom 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) teški 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 se planira prekid terapije levetiracetomom, preporučuje se postupni prestanak liječenja (*primjerice*, kod odraslih i adolescenata koji su teži više od 50 kg: smanjenja doze od 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u dojenčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata koji teže manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije premašiti 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna; u dojenčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije premašiti 7 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

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

Oštećenje bubrega

Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente teške 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 teške više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost
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/1,73 m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		Dojenčad od 1 mjeseca 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 dva puta na dan (0,035 do 0,105 ml/kg)	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 i za višestruke doze od 250 mg kada se preporuka o doziranju ne postiže uzimanjem više tableta i kod bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti oralnu otopinu.

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

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

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

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

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođen za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je oralna otopina. Ujedno, dostupne doze tableta nisu prikladne za početak liječenja u djece lakše od 25 kg, u bolesnika koji ne mogu gutati tablete ili za davanje doza manjih od 250 mg. U svim tim slučajevima treba upotrijebiti oralnu otopinu.

Monoterapija

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

Nisu dostupni podaci.

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 je poželjna formulacija za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Za djecu od 6 godina i stariju, oralnu otopinu treba koristiti za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višestruke doze od 250 mg kada se preporuka za doziranje ne može postići uzimanjem više tableta i za bolesnike 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 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 podijeljena u dvije jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze levetiracetama. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti dio 4.2).

Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubojstvo

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

Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pogoršanje napadaja

Kao i kod drugih vrsta antiepileptičkih lijekova, primjena levetiracetama u rijetkim slučajevima može dovesti do egzacerbacije učestalosti ili težine napadaja. Taj paradoksalni učinak uglavnom je prijavljen unutar mjesec dana nakon početka primjene ili povećanja doze levetiracetama te je bio reverzibilan nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja epilepsije odmah obrate liječniku.

Nedostatak djelotvornosti ili pogoršanje napadaja zabilježeni su na primjer u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa podjedinice 8 naponom kontroliranog natrijevog kanala (SCN8A).

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

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

Pedijatrijska populacija

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođena 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.

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete

Levetiracetam Actavis 750 mg sadrži boju sunset yellow (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici

Rezultati kliničkih ispitivanja na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utječe na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproična 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

Zabilježeno je da istovremena primjena levetiracetama i metotreksata smanjuje kliren metotreksata što rezultira u povećanoj/produljenoj koncentraciji metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama treba pažljivo nadzirati kod bolesnika koji se istovremeno liječe 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. Leveteracetam u dozi od 2000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Primjena levetiracetama zajedno s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi

Postoje pojedina izvješća o smanjenoj učinkovitosti levetiracetama pri istodobnoj primjeni osmotskog laksativa makrogola i oralne primjene levetiracetama. Stoga, makrogol ne treba uzeti 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 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 ispitivanjima 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 ima manji ili umjereni utjecaj 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 nuspojave opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebom kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je levetiracetamom liječeno ukupno 3416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i postmarketinškim iskustvima. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja (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 prema opadajućoj ozbiljnosti i njihova je učestalost definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji 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 angioedema i anafilaksiju)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatremija	
<u>Psihijatrijski i poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/ agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni i poremećaji ⁽²⁾
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezije, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoz, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hoda, 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 elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i</u>		Kašalj			

<u>MedDRA,</u> <u>klasifikacija</u> <u>organskih</u> <u>sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>sredoprsja</u>					
<u>Poremećaji</u> <u>probavnog</u> <u>sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji</u> <u>jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji</u> <u>bubrega i</u> <u>mokraćnog</u> <u>sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Poremećaji</u> <u>kože i</u> <u>potkožnog</u> <u>tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji</u> <u>mišićno-</u> <u>koštanog</u> <u>sustava i</u> <u>vezivnog</u> <u>tkiva</u>			Mišićna slabost, mialgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi ⁽³⁾	
<u>Opći</u> <u>poremećaji</u> <u>i reakcije na</u> <u>mjestu</u> <u>primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljeđe,</u> <u>trovanja i</u> <u>proceduraln</u> <u>e</u> <u>komplikacij</u> <u>e</u>			Ozljeda		

⁽¹⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

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

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

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

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

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

U nekoliko slučajeva alopecije utvrđen je oporavak nakon što je levetiracetam ukinut. U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

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

Pedijatrijska populacija

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

Pored toga, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u postmarketinškim ispitivanjima. Nisu identificirane nove sigurnosne bojazni za dojenčad mlađu od 12 mjeseci koja boluje od epilepsije.

Profil nuspojave levetiracetama općenito je sličan u svim starosnim 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 slijepo i placebom kontrolirano pedijatrijsko ispitivanje o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenilo 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 razlikovao 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 validiranim instrumentom (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist) na standardiziran i sistematičan način. No u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročnog, otvorenog ispitivanja provedenog praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja, a 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 antiepileptičnih 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, ispitivanjima *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 djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od 1. mjeseca života nadalje koji pate od epilepsije.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepa i placebom kontrolirana ispitivanja gdje su bolesnici tijekom 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 slijepom i placebom kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 14 dana i uključivalo 198 bolesnika. Bolesnici su u tom ispitivanju 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 djelomičnih 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 slijepim i placebom kontroliranim ispitivanjem u 116 bolesnika koji su lijek dobivali 5 dana. U tom je ispitivanju bolesnicima propisana oralna otopina u dnevnoj dozi od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg prema shemi titriranja ovisnoj o dobi. Doza od 20 mg/kg/dan titrirana je do 40 mg/kg/dan u dojenčadi u dobi od jednog do manje od 6 mjeseci, a doza od 25 mg/kg/dan titrirana je do 50 mg/kg/dan u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna se dnevna doza davala dva puta na dan.

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

Trideset i pet dojenčadi mlađe od godine dana s parcijalnim napadajima bili su izloženi lijeku u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima od kojih su samo njih 13 bili mlađi od 6 mjeseci.

Monoterapija u liječenju djelomičnih 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, engl. controlled release) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane djelomične napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400 do 1200 mg karbamazepina s kontroliranim otpuštanjem (CR) na dan ili 1000 do 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 ispitivanju koje je bilo 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 miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s juvenilnom miokloničnom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepom i placebom kontroliranom 16-tjednom ispitivanju u koje 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 miokloničnu epilepsiju.

Primijenjena doza kod ispitivanja 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 primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepom i placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, koje je uključivalo 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 komparabilan.

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 (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 izoformi glavnog humanog citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Levetiracetam ne utječe na glukuronidaciju valproične kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen utjecaj ili nije imao utjecaja na CYP1A2, SUL1E1 ili UGT1A1. Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija lijeka Levetiracetam Actavis s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvrijeme života levetiracetama u plazmi iznosi 7 ± 1 sati i ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednji ukupni tjelesni klirens iznosi 0,96 ml/min/kg.

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

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

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

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

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina) poluvijek levetiracetama bilo je 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigiran za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina) levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja proporcionalno s dozom. Poluvrijeme eliminacije iznosilo 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 upućuju da je poluvrijeme života (5,3 h) kraće 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 upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Nuspojave značajne za kliničku primjenu koje nisu primijećene tijekom kliničkih studija, a koje su nađene kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti kod ljudi, bile su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana tjelesna težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišene razine jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni 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 izloženost).

Provedena su dva ispitivanja 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 jednom od dva EFD ispitivanja 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 ispitivanja embrio-fetalnog razvoja provedena 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). Ispitivanje peri- i postnatalnog razvoja provedeno 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).

Neonatalna i juvenilna ispitivanja na štakorima i psima pokazala 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

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete

krospovidon
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
makrogol 4000
talk
titanijski dioksid (E171)
indigo carmine (E132)

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete

krospovidon
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
polivinilni alkohol – djelomično hidroliziran
makrogol 4000
talk
titanijski dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
indigo carmine (E132)

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete

krospovidon
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
polivinilni alkohol – djelomično hidroliziran
makrogol 4000
talk
titanijski dioksid (E171)
indigo carmine (E132)
sunset yellow (E110)
crveni željezov oksid (E172)

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete

krospovidon
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
polivinilni alkohol – djelomično hidroliziran
makrogol 4000
talk
titanijski dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/PVC blisteri.

Bijeli spremnici (HDPE) s tabletama zatvoreni zatvaračem (LDPE) i zaštitnim prstenom s evidencijom otvaranja.

Veličine pakiranja:

Levetiracetam Actavis 250 mg, 500 mg i 1000 mg filmom obložene tablete

Blisteri: 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze: 60 x 1 filmom obloženih tableta.

Spremnici s tabletama: 30, 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete

Blisteri: 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 filmom obloženih tableta.

Spremnici s tabletama: 30, 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

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

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/713/001

EU/1/11/713/002

EU/1/11/713/003

EU/1/11/713/004

EU/1/11/713/005

EU/1/11/713/006

EU/1/11/713/007

EU/1/11/713/008

EU/1/11/713/009
EU/1/11/713/010
EU/1/11/713/041

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/713/011
EU/1/11/713/012
EU/1/11/713/013
EU/1/11/713/014
EU/1/11/713/015
EU/1/11/713/016
EU/1/11/713/017
EU/1/11/713/018
EU/1/11/713/019
EU/1/11/713/020
EU/1/11/713/042

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/713/021
EU/1/11/713/022
EU/1/11/713/023
EU/1/11/713/024
EU/1/11/713/025
EU/1/11/713/026
EU/1/11/713/027
EU/1/11/713/028
EU/1/11/713/029
EU/1/11/713/030

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/713/031
EU/1/11/713/032
EU/1/11/713/033
EU/1/11/713/034
EU/1/11/713/035
EU/1/11/713/036
EU/1/11/713/037
EU/1/11/713/038
EU/1/11/713/039
EU/1/11/713/040
EU/1/11/713/043

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. listopada 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poljska

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
ETTEN-LEUR, 4879AC
Nizozemska

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 nadopunama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za spremnike s filmom obloženim tabletama od 250 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

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

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/008 30 tableta
EU/1/11/713/009 100 tableta
EU/1/11/713/010 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Levetiracetam Actavis 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na spremnicima s filmom obloženim tabletama od 250 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 250 mg tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

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

30 tableta
100 tableta
200 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

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

EU/1/11/713/008 30 tableta

EU/1/11/713/009 100 tableta

EU/1/11/713/010 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za aluminij/PVC blistere****1. NAZIV LIJEKA**

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

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

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

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/001 20 tableta
EU/1/11/713/002 30 tableta
EU/1/11/713/003 50 tableta
EU/1/11/713/004 60 tableta
EU/1/11/713/005 100 tableta
EU/1/11/713/006 120 tableta
EU/1/11/713/007 200 tableta

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze:
EU/1/11/713/041 60 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Actavis 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri za filmom obložene tablete od 250 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 250 mg tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za spremnike s filmom obloženim tabletama od 500 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

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

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/018 30 tableta
EU/1/11/713/019 100 tableta
EU/1/11/713/020 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Levetiracetam Actavis 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na spremnicima s filmom obloženim tabletama od 500 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 500 mg tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

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

30 tableta
100 tableta
200 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

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

[Actavis logo]

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

EU/1/11/713/018 30 tableta

EU/1/11/713/019 100 tableta

EU/1/11/713/020 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za aluminij/PVC blistere

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

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

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

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/011 20 tableta
EU/1/11/713/012 30 tableta
EU/1/11/713/013 50 tableta
EU/1/11/713/014 60 tableta
EU/1/11/713/015 100 tableta
EU/1/11/713/016 120 tableta
EU/1/11/713/017 200 tableta

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze:
EU/1/11/713/042 60 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Actavis 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri za filmom obložene tablete od 500 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 500 mg tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za spremnike s filmom obloženim tabletama od 750 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/028 30 tableta
EU/1/11/713/029 100 tableta
EU/1/11/713/030 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Actavis 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na spremnicima s filmom obloženim tabletama od 750 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 750 mg tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo sunset yellow (E 110).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
100 tableta
200 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

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

EU/1/11/713/028 30 tableta
EU/1/11/713/029 100 tableta
EU/1/11/713/030 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za aluminij/PVC blistere

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/021 20 tableta
EU/1/11/713/022 30 tableta
EU/1/11/713/023 50 tableta
EU/1/11/713/024 60 tableta
EU/1/11/713/025 100 tableta
EU/1/11/713/026 120 tableta
EU/1/11/713/027 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Levetiracetam Actavis 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri za filmom obložene tablete od 750 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 750 mg tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za spremnike s filmom obloženim tabletama od 1000 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

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

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/038 30 tableta
EU/1/11/713/039 100 tableta
EU/1/11/713/040 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Levetiracetam Actavis 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na spremnicima s filmom obloženim tabletama od 1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 1000 mg tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

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

30 tableta
100 tableta
200 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

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

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

[Actavis logo]

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

EU/1/11/713/038 30 tableta
EU/1/11/713/039 100 tableta
EU/1/11/713/040 200 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za aluminij/PVC blistere

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

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

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

5. NAČIN I PUT(EVI) 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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

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

EU/1/11/713/031 20 tableta
EU/1/11/713/032 30 tableta
EU/1/11/713/033 50 tableta
EU/1/11/713/034 60 tableta
EU/1/11/713/035 100 tableta
EU/1/11/713/036 120 tableta
EU/1/11/713/037 200 tableta

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze:
EU/1/11/713/043 60 x 1 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Levetiracetam Actavis 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri za filmom obložene tablete od 1000 mg

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Actavis 1000 mg tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Actavis logo]

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

1. Što je Levetiracetam Actavis i za što se koristi

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

Levetiracetam Actavis se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje kod kojeg bolesnik ima ponovljene napadaje. Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji u početku zahvaćaju samo jednu stranu mozga ali bi se nakon toga mogli proširiti na veća područja obje strane mozga (parcijalni napadaji sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje). Levetiracetam Vam je propisao Vaš liječnik 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 (kratkih, šoku nalik trzanja mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s juvenilnom miokloničnom epilepsijom;
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (velikih napadaja, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (vrsta epilepsije za koju se misli da je genetski uzrokovana).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Levetiracetam Actavis

Nemojte uzimati lijek Levetiracetam Actavis

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Levetiracetam Actavis

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

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

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

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

Djeca i adolescenti

Levetiracetam Actavis nije indiciran u djece i adolescenata mlađih od 16 godina kao monoterapija.

Drugi lijekovi i Levetiracetam Actavis

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

Nemojte uzeti makrogol (lijeak koji se koristi kao laksativ) tijekom sat vremena prije i sat vremena nakon uzimanja levetiracetama jer to može uzrokovati gubitak njegova učinka.

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. Rizik od prirođenih mana za Vaše nerođeno dijete ne može se u potpunosti isključiti.

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 jer se može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili se koristiti strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje lijeka Levetiracetam Actavis ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Levetiracetam Actavis 750 mg tablete sadrže sunset yellow (E110)

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

3. Kako uzimati lijek Levetiracetam Actavis

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

Uzmite količinu tableta prema uputama liječnika.

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

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

- **Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više:**
Preporučena doza: između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.
Kad prvi put počnete uzimati lijek Levetiracetam Actavis, 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 Actavis 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 prikladnija formulacija za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina i za djecu i adolescente (od 6 do 17 godina) koja teže manje od 50 kg i kada tablete ne dozvoljavaju točno doziranje.

Način primjene

Progutajte Levetiracetam Actavis tablete s dovoljnom količinom tekućine (npr. s čašom vode). Lijek Levetiracetam Actavis možete uzeti s hranom ili bez nje. Nakon primjene kroz usta može se očekivati gorak okus levetiracetama.

Trajanje liječenja

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

Ako uzmete više lijeka Levetiracetam Actavis nego što ste trebali

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

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

Ako ste zaboravili uzeti lijek Levetiracetam Actavis

Obavijestite liječnika ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Levetiracetam Actavis

Ako prekidate liječenje lijekom Levetiracetam Actavis prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje lijekom Levetiracetam Actavis, on/ona uputit će Vas da postupno prekinete uzimanje lijeka Levetiracetam Actavis.

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

4. **Moguće nuspojave**

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

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

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripi i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija), 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, somnolencija (pospanost), glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili povećanja doze nuspojave, nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice, mogu se češće javiti. . Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

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

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

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

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanica, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), bezvoljnost (gubitak energije i entuzijazma), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (loša probava), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

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

- 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/nenormalne vrijednosti testova jetrene funkcije;

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

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

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i važna alergijska reakcija], Quinckeov edem [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 udove, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije;
- osip kože koji se može formirati u mjehuriće i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim blijedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*).
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Levetiracetam Actavis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Levetiracetam Actavis sadrži

Djelatna tvar se zove levetiracetam.

Jedna tableta lijeka Levetiracetam Actavis 250 mg sadrži 250 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Levetiracetam Actavis 500 mg sadrži 500 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Levetiracetam Actavis 750 mg sadrži 750 mg levetiracetama.

Jedna tableta lijeka Levetiracetam Actavis 1000 mg sadrži 1000 mg levetiracetama.

Drugi sastojci su: krospovidon, povidon, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, djelomično hidrolizirani polivinilni alkohol, makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), bojila*.

*Bojila su:

250 mg tableta: indigo carmine (E132).

500 mg tableta: žuti željezov oksid (E172), indigo carmine (E132).

750 mg tableta: indigo carmine (E132), sunset yellow (E110), crveni željezov oksid (E 172).

Kako Levetiracetam Actavis izgleda i sadržaj pakiranja

Levetiracetam Actavis 250 mg filmom obložene tablete su ovalne, svijetloplave tablete, veličine 13,6 x 6,4 mm, s oznakom „L” na jednoj strani i „250” na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 500 mg filmom obložene tablete su ovalne, žute tablete, veličine 17,1 x 8,1 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „500” na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 750 mg filmom obložene tablete su ovalne, narančaste tablete, veličine 19,0 x 9,3 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „750” na drugoj strani.

Levetiracetam Actavis 1000 mg filmom obložene tablete su ovalne, bijele tablete, veličine 19,0 x 10,0 mm s oznakom „L” na jednoj strani i „1000” na drugoj strani.

Veličine pakiranja:

Blisteri: 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze: 60 x 1 filmom obloženih tableta (dostupni samo za tablete od 250 mg, 500 mg i 1000 mg).

Spremnici s tabletama: 30, 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Island

Proizvođač

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80. 31-546 Krakow, Poljska

Tjoapack Netherlands B.V.

Nieuwe Donk 9, ETTEN-LEUR, 4879AC, Nizozemska

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Ostali izvori informacija

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