BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.
Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 0,06 mg kleurstof tartrazine (E102).

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.
Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 0,35 mg kleurstof zonnegeel (E110).

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1.000 mg levetiracetam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Blauwe, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7285”.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Gele, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7286”. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Oranje, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7287”. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
Witte, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7493”. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam Teva is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Levetiracetam Teva is geïndiceerd als adjuvante therapie
- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie.
- voor de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Partieel beginnende epilepsieaanvallen
De aanbevolen dosis in monotherapie (vanaf 16 jaar) en adjuvante therapie is dezelfde; zie hieronder.

Alle indicaties

Volwassenen (≥18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Een lagere begindosis van 250 mg tweemaal daags kan echter worden gegeven op basis van de beoordeling door de arts van vermindering van de aanvallen in vergelijking met mogelijke bijwerkingen. Deze dosis kan worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags na twee weken.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1.500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 250 mg of 500 mg.

Adolescenten (12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen, en kinderen vanaf 1 maand

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm, leveringsvorm en sterkte voorschrijven op basis van gewicht, leeftijd en dosis. Zie de rubriek *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij zuigelingen ouder dan 6 maanden, bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden; bij zuigelingen jonger dan 6 maanden: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 7 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie "Patiënten met een nierfunctiestoornis" hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken, is een berekening noodzakelijk van de kreatinineklaring(CLcr) in ml/min van de patiënt. De CLcr in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden berekend door bepaling van het serumkreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{leeftijd(jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CLcr als volgt aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen en adolescente patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m^2)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1.500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1.000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan (1)	-	500 tot 1.000 mg eenmaal daags (2)

(1) Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.
(2) Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie omdat de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CLcr in ml/min/1,73 m^2 bij jonge adolescenten, kinderen en zuigelingen, kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

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

Ks = 0,45 voor à terme geboren zuigelingen tot 1 jaar; ks = 0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks = 0,7 voor adolescente mannen

Aanpassing dosering bij zuigelingen, kinderen en adolescente patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg:

Groep	Creatinine-klaring (ml/min/1,73 m^2)	Dosis en frequentie[1]	
		Zuigelingen van 1 tot 6 maanden	Zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg tweemaal daags	10 tot 30 mg/kg tweemaal daags
Mild	50-79	7 tot 14 mg/kg tweemaal daags	10 tot 20 mg/kg tweemaal daags
Matig	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg tweemaal daags	5 tot 15 mg/kg tweemaal daags
Ernstig	< 30	3,5 tot 7 mg/kg tweemaal daags	5 tot 10 mg/kg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	-	7 tot 14 mg/kg éénmaal daags [2][4]	10 tot 20 mg/kg éénmaal daags [3][5]

[1]Er dient een drank te worden gebruikt bij doseringen beneden 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn om tabletten door te slikken.
[2]Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 10,5 mg/kg aanbevolen.
[3]Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg aanbevolen.
[4]Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 3,5 tot 7 mg/kg aanbevolen.
[5]Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m^2 de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar. Een drank verdient de voorkeur voor gebruik in deze groep. Daarnaast zijn de beschikbare sterktes van de tabletten niet geschikt voor de startbehandeling bij kinderen met een gewicht lager dan 25 kg, bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken en voor de toediening van doses lager dan 250 mg. In alle eerdergenoemde gevallen dient een drank te worden gebruikt.

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adolescenten (16 en 17 jaar oud) met een gewicht van 50 kg of meer en met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie met recent vastgestelde epilepsie.

Raadpleeg de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer*.

Add-on therapie bij zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

Een drank verdient de voorkeur voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder dient de drank te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.

Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt. De aanvangsdosering voor kinderen of jongeren van 25 kg dient 250 mg tweemaal daags te zijn, met een maximale dosis van 750 mg tweemaal daags.

Bij alle indicaties is de dosis voor kinderen van 50 kg of meer dezelfde als voor volwassenen. Raadpleeg voor alle indicaties de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer*.

Add-on therapie bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden

Bij zuigelingen dient de drank te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten oraal, met voldoende vloeistof worden ingenomen, al dan niet met voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren. De dagelijkse dosering wordt in twee gelijke giften toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere pyrrolidonderivaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag voordoen.

Abnormale en agressieve gedragingen

Levetiracetam kan leiden tot psychotische symptomen en gedragsmatige afwijkingen, zoals prikkelbaarheid en agressiviteit. Patiënten die worden behandeld met levetiracetam moeten worden gecontroleerd op het ontwikkelen van psychiatrische symptomen die duiden op belangrijke veranderingen in stemming en/of persoonlijkheid. Als dergelijke gedragingen worden waargenomen, dient aanpassen van de behandeling of geleidelijke stopzetting overwogen te worden. Indien stoppen met de behandeling wordt overwogen, raadpleeg rubriek 4.2.

Verergering van aanvallen

Zoals met andere soorten anti-epileptica, kan levetiracetam in zeldzame gevallen de frequentie en ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of verhoging van de dosis. Het was omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel of verlaging van de dosis. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen in het geval van een verergering van epilepsie.
Het ontbreken van werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanaal, alfa-subeenheid 8 (SCN8A).

Verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram

Zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval op het ecg zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance. Levetiracetam moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het QTc-interval of bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar.

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Tartrazine
Dit geneesmiddel bevat de kleurstof tartrazine (E102) die allergische reacties kan veroorzaken.

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Zonnegeel
Dit geneesmiddel bevat de kleurstof zonnegeel (E110) die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag ontvingen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddelen interacties.
Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady-state serumconcentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde. Gegevens suggereren echter een 20% hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende antiepileptica gebruiken. Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Probenecide

Van probenecide (viermaal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, is aangetoond dat de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehaltes methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombinetijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Laxeermiddelen

Er zijn geïsoleerde meldingen van verminderde werkzaamheid van levetiracetam wanneer het osmotisch laxeermiddel macrogol gelijktijdig toegediend werd met orale levetiracetam. Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen één uur voor en één uur na het innemen van levetiracetam.

Voedsel en alcohol

De mate van absorptie van levetiracetam werd niet veranderd door voedsel, maar de absorptiesnelheid was licht verminderd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1.800 vrouwen, van wie er meer dan 1.500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie. Gegevens van twee observationele, op populatie gebaseerde registeronderzoeken die grotendeels met dezelfde verzameling gegevens uit de Noordse landen zijn uitgevoerd en die betrekking hebben op meer dan 1.000 kinderen van vrouwen met epilepsie die prenataal waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie, duiden niet op een verhoogd risico van autismespectrumstoornissen of verstandelijke beperkingen in vergelijking met kinderen van vrouwen met epilepsie die niet *in utero* waren blootgesteld aan een anti-epilepticum. De gemiddelde tijd tot het vervolgonderzoek was korter voor kinderen in de levetiracetam-groep dan voor de groep kinderen die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum (bv. 4,4 jaar versus 6,8 jaar volgens een van die onderzoeken).

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen. Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap zijn van invloed op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60 % van de concentratieuitgangswaarde voor de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam dient gezorgd te worden voor een juiste klinische behandeling.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien echter tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is, dient het voordeel/risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Tengevolge van een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen ervaren. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die geschoolde taken moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of

machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarbij alle indicaties werden onderzocht en in totaal 3.416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken en met de post-marketingervaring. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en uit postmarketingonderzoek zijn, per orgaansysteem en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000 en zeer zelden: < 1/10.000.

Systeem/orgaan-klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	**Zeer zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Naso-faryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelselaan-doeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteem-aandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[(1)], overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid/ agressie, angst, insomnia, nervositeit/irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoord-gedachten, psychotische stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid,	Zelfmoord, persoonlijk-heidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessief-compulsieve stoornis[(2)]

Systeem/orgaan-klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	**Zeer zelden**
			verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmings-wisselingen, agitatie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somno-lentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom(3)	
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Hartaandoeningen				Elektrocardiogram verlengd QT-interval	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinumaan-doeningen		Hoest			
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Nier- en urineweg-aandoeningen				Acuut nierletsel	
Huid- en onderhuidaan-doeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatine-fosfokinase verhoogd(3)	

Systeem/orgaan-klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	**Zeer zelden**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Asthenie/vermoeid-heid			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Verwonding		

(1) Zie omschrijving bijzondere bijwerkingen.
(2) Zeer zelden optredende gevallen van het ontwikkelen van obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) bij patiënten met een onderliggende geschiedenis van OCS of psychiatrische stoornissen zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance.
(3) Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties
Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde reactie met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) zijn zelden gemeld bij patiënten behandeld met levetiracetam. Klinische manifestaties kunnen zich 2 tot 8 weken na aanvang van de behandeling ontwikkelen. Deze reacties hebben wisselende manifestaties, maar presenteren over het algemeen met koorts, huiduitslag, gezichtsoedeem, lymfadenopathie, hematologische afwijkingen en kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van verschillende orgaansystemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-orgaanovergevoeligheidsreactie, moet gestopt worden met levetiracetam.

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat.
In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd gestaakt.
In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevallen van encefalopathie kwamen in het algemeen voor bij aanvang van de behandeling (na enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatrische leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het bijwerkingenprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrische patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten

in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), emotionele labiliteit (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), afwijkend gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij zuigelingen en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7%) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde pediatrische veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duidden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open-label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, verminderde ademhaling en coma werden waargenomen na een overdosering van levetiracetam.

Behandeling van overdosering

Na een acute overdosering dient de maag te worden geledigd door maagspoeling of door het opwekken van braken. Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60 % voor levetiracetam en 74 % voor de primaire metaboliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX14.

De werkzame stof levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkende stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro*- en *in vivo*-experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro-studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca++ concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca++ kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca++. Daarnaast heft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in vitro*-studies aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikelfusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het presynaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvalsbescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden, dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metaboliet is inactief. De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarin 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek, dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50 % of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7 %, 31,6 % en 41,3 % bedroeg voor patiënten die 1.000, 2.000 of 3.000 mg levetiracetam kregen en 12,6 % voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag (verdeeld over twee doses per dag).

Bij 44,6 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50 % of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4 % van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2 % ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

Bij pediatrische patiënten (1 maand tot 4 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 116 patiënten en met een behandelingsduur van 5 dagen. In dit onderzoek kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag van de drank gebaseerd op het titratieschema behorend bij hun leeftijd. In deze studie werd bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden een dosis van 20 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag gebruikt; bij zuigelingen vanaf 6 maanden en kinderen tot 4 jaar werd een dosis van 25 mg/kg/dag tot 50 mg/kg/dag gebruikt. De totale dagelijks dosis werd verdeeld over twee doses per dag.
De primaire maat voor effectiviteit was de responder rate (percentage patiënten met ≥ 50 % vermindering in de gemiddelde dagelijkse frequentie van de partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie) beoordeeld door een centrale geblindeerde lezer en waarbij gebruik werd gemaakt van een 48-uurs video EEG. De werkzaamheidsanalyse was gebaseerd op 109 patiënten

bij wie zowel in de aanloopperiode als tijdens de evaluatieperioden ten minste een 24-uurs video EEG was gemaakt. 43,6 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 19,6 % van de met placebo behandelde patiënten werden als responders beschouwd. Over de gehele leeftijdsgroep waren de resultaten consistent. Bij een voortgezette langetermijnbehandeling was 8,6 % van de patiënten ten minste 6 maanden aanvalsvrij en 7,8 % was ten minste 1 jaar aanvalsvrij.
35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is vastgesteld in een dubbelblind "noninferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1.200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1.000 – 3.000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken. Bij 73,0 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8 % van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6 % en 58,5 % van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten dat reageerde op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoklonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoklonische epilepsie.
In dit onderzoek werd 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.
Bij 58,3 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoklonische aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van myoklonische aanvallen en was 21,0% gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoklonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoklonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.
Bij 72,2 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2 % van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4 % van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van tonisch-klonische aanvallen en was 31,5 % gedurende ten minste 1 jaar vrij van tonisch-klonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.

Bij volwassenen en kinderen is een significante correlatie aangetoond tussen speeksel- en plasmaconcentraties (ratio speeksel-/plasmaconcentraties voor de orale tablet en 4 uur na toediening van de drank liggen tussen 1 en 1,7).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid bedraagt nagenoeg 100 %.
De piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt 1,3 uur na toediening bereikt. Na een tweemaaldaagse toediening gedurende twee dagen wordt de steady-state bereikt.
Na toediening van een eenmalige dosis van 1.000 mg en een herhaalde dosis van 1.000 mg tweemaal daags bedraagt de kenmerkende piekplasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk 31 en 43 μg/ml.
De mate van absorptie is onafhankelijk van de dosis en wordt niet veranderd door voedsel.

Distributie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefseldistributie bij de mens.
Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (< 10 %).
Het distributievolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dicht bij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24 % van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamidegroep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P450-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamidegroep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6 % van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9 % van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6 % deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam, noch voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere *inter*conversie.

In vitro is aangetoond dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P450-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro*-glucuronidatie van valproïnezuur. In in cultuur

gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULTIE1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro*-onderzoek en *in vivo*-interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van levetiracetam met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7 ±1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of een herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95 % van de dosis (ongeveer 93 % van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3 % van de dosis.
De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66 % en 24 % van de dosis gedurende de eerste 48 uur.
De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40 % hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van levetiracetam aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk 25 en 3,1 uur. Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialysesessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51 %.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie werd 0,5 tot 1 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosisproportionele stijgingen werden waargenomen voor de

piekplasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur.
De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

Zuigelingen en kinderen (1 maand tot 4 jaar)

Na een éénmalige orale toediening (20 mg/kg) van een 100 mg/ml drank aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en piekplasmaconcentraties werden ongeveer 1 uur na toediening waargenomen. Farmacokinetische resultaten wijzen erop dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan die bij volwassenen (7,2 uur) en de schijnbare klaring was sneller (1,5 ml/min/kg) dan die bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

In de farmacokinetische populatie-analyse, uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd vanaf 1 maand tot 16 jaar, was er een significante correlatie tussen het lichaamsgewicht, de schijnbare klaring (met het stijgen van het lichaamsgewicht nam de klaring toe) en het schijnbare distributievolume. De leeftijd had ook een invloed op beide parameters. Dit effect was meer uitgesproken voor de jongere zuigelingen en nam af bij het stijgen van de leeftijd; rondom de leeftijd van 4 jaar was dit effect verwaarloosbaar.

In beide farmacokinetische populatie-analyses was sprake van een stijging van de schijnbare klaring van levetiracetam met ongeveer 20 % wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een enzyminducerend anti-epilepticum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.
Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosisniveaus vergelijkbaar met humane dosisniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatiereactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vettige infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1.800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2).

Twee embryofoetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1.200 en 3.600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3.600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3.600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2) en bij foetussen 1.200 mg/kg/dag.

Vier embryofoetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 200, 600, 800, 1.200 en 1.800 mg/kg/dag. De dosis van 1.800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skeletveranderingen. De NOAEL bedroeg < 200 mg/kg voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1.800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL ≥ 1.800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1.800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel
Povidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Hydroxypropylmethylcellulose 6 cp, Titaandioxide (E171), Macrogol 3350, Indigotine (E132), Briljant blauw FCF (E133)

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Hydroxypropylmethylcellulose 6 cp, Titaandioxide (E171), Macrogol 3350, Indigotine (E132), Tartrazine (E102), IJzeroxide geel (E172)

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Hydroxypropylmethylcellulose 6 cp, Titaandioxide (E171), Macrogol 3350, IJzeroxide geel (E172), IJzeroxide rood (E172), Zonnegeel FCF (E110)

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
Hydroxypropylmethylcellulose 6 cp, Titaandioxide (E171), Macrogol 3350

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC - aluminium blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootten van 20, 30, 50, 60, 100, 120 en 200 filmomhulde tabletten en 50x1 filmomhulde tabletten in PVC/PVdC-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/001
EU/1/11/701/002
EU/1/11/701/003
EU/1/11/701/004
EU/1/11/701/005
EU/1/11/701/006
EU/1/11/701/007
EU/1/11/701/029

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/008
EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/015
EU/1/11/701/016
EU/1/11/701/017
EU/1/11/701/018
EU/1/11/701/019
EU/1/11/701/020
EU/1/11/701/021
EU/1/11/701/031

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/022
EU/1/11/701/023
EU/1/11/701/024
EU/1/11/701/025
EU/1/11/701/026
EU/1/11/701/027
EU/1/11/701/028
EU/1/11/701/032

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2011
Datum van laatste verlenging: 15 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hongarije

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tsjechië

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

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanje

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 250 mg, filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
50x1 filmomhulde tablet
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/701/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/002 50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/003 50x1 filmomhulde tablet
EU/1/11/701/004 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/005 100 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/006 120 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/007 200 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/029 20 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 500 mg, filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof tartrazine E102 (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
50x1 filmomhulde tablet
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/701/008 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/009 50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/010 50x1 filmomhulde tablet
EU/1/11/701/011 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/012 100 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/013 120 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/014 200 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/030 20 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 750 mg, filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof zonnegeel E110 (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
50x1 filmomhulde tablet
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/701/015 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/016 50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/017 50x1 filmomhulde tablet
EU/1/11/701/018 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/019 100 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/020 120 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/021 200 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/031 20 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 1.000 mg, filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1.000 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
50x1 filmomhulde tablet
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/701/022 30 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/023 50 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/024 50x1 filmomhulde tablet
EU/1/11/701/025 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/026 100 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/027 120 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/028 200 filmomhulde tabletten
EU/1/11/701/032 20 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten

levetiracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Levetiracetam Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Levetiracetam Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam is een anti-epilepticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Levetiracetam Teva wordt gebruikt:
- als enig middel voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Epilepsie is een aandoening waarbij patiënten herhaaldelijk stuipen (epileptische aanvallen) krijgen. Levetiracetam wordt gebruikt voor die vorm van epilepsie waarbij de stuipen aanvankelijk slechts één kant van de hersenen treffen, maar zich later kunnen uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (partieel beginnende aanval met of zonder secundaire generalisatie). Levetiracetam wordt aan u voorgeschreven door uw arts om het aantal aanvallen te verminderen.
- bij patiënten die al een ander anti-epilepticum gebruiken voor de behandeling van:
  - partieel beginnende aanvallen met of zonder generalisatie bij volwassenen, jongeren, kinderen en zuigelingen van 1 maand en ouder
  - myoklonische aanvallen (korte, schokkerige trekkingen van een spier of spiergroep) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie
  - primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (heftige aanvallen, ook met verlies van het bewustzijn) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie (een vorm van epilepsie met een vermoedelijk genetische oorzaak).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor pyrrolidonderivaten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt
- als u aan nierproblemen lijdt, dient u de instructies van uw arts op te volgen. Uw arts kan beslissen of uw dosering moet worden aangepast
- als u bij uw kind enige vertraging in de groei of onverwachte ontwikkeling in de puberteit bemerkt, raadpleeg dan uw arts
- een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Levetiracetam Teva, heeft gedachten gehad om zichzelf te verwonden of zichzelf te doden. Raadpleeg uw arts, wanneer bij u sprake is van depressieve verschijnselen en/of zelfmoordgedachten.
- als u een familiaire of medische voorgeschiedenis van een onregelmatig hartritme heeft (zichtbaar op een elektrocardiogram), of als u een ziekte heeft en/of een behandeling krijgt die u vatbaar maakt voor een onregelmatig hartritme of verstoorde zoutbalans.

Vertel het uw arts of apotheker als een van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen:
- Abnormale gedachten, prikkelbaarheid of agressiever reageren dan gewoonlijk, of als u of uw familie en vrienden belangrijke veranderingen zien in stemming of gedrag.
- Verergering van epilepsie:
  Uw aanvallen kunnen in zeldzame gevallen erger worden of vaker optreden, vooral tijdens de eerste maand na de start van de behandeling of verhoging van de dosis.
  Bij een zeer zeldzame vorm van vroege epilepsie (epilepsie die samenhangt met SCN8A-mutaties) die verschillende soorten aanvallen en verlies van vaardigheden veroorzaakt, zult u mogelijk merken dat de aanvallen zich blijven voordoen of erger worden tijdens uw behandeling.

Als u een van deze nieuwe symptomen ervaart tijdens het gebruik van Levetiracetam Teva, neem dan zo snel mogelijk contact op met een arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Levetiracetam Teva is niet aangewezen als enig middel (monotherapie) bij kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?
Neemt u naast Levetiracetam Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem geen macrogol in (een laxeermiddel) één uur voordat en nadat u levetiracetam heeft ingenomen want het kan een verlies van zijn effectiviteit veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Levetiracetam kan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling noodzakelijk wordt geacht door uw arts.
U mag niet stoppen met uw behandeling zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.
Een risico van geboorteafwijkingen voor uw ongeboren kind kan niet volledig worden uitgesloten. Twee onderzoeken duiden niet op een verhoogd risico op autisme of verstandelijke beperkingen bij kinderen van moeders die tijdens hun zwangerschap werden behandeld met levetiracetam. De

beschikbare gegevens over de invloed van levetiracetam op de neurologische ontwikkeling van kinderen is echter beperkt.

Het geven van borstvoeding wordt tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Levetiracetam Teva kan een effect hebben op uw rijvaardigheid of het bedienen van werktuigen of machines, daar het slaperigheid kan veroorzaken. Dit komt meestal voor bij het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosering. U dient niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat uw vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

Levetiracetam Teva 500 mg bevat tartrazine
Levetiracetam Teva 500 mg bevat de kleurstof tartrazine (E102) die allergische reacties kan veroorzaken.

Levetiracetam Teva bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Levetiracetam Teva 750 mg bevat zonnegeel
Levetiracetam Teva 750 mg bevat de kleurstof zonnegeel (E110) die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem het aantal tabletten in, zoals voorgeschreven door uw arts.
Levetiracetam Teva moet twee keer per dag worden ingenomen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Aanvullende therapie en monotherapie (vanaf 16 jaar)

- **Volwassenen (18 jaar en ouder) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:**
  Aanbevolen dosis: iedere dag tussen de 1.000 mg en 3.000 mg.
  Wanneer u voor het eerst begint met het gebruiken van Levetiracetam Teva zal uw arts gedurende 2 weken een **lagere dosis** voorschrijven, voordat u de laagste dagelijkse dosering krijgt.
  Bijvoorbeeld: bij een dagdosering die moet uitkomen op 1.000 mg is uw lagere aanvangsdosering 1 tablet van 250 mg 's ochtends en 1 tablet van 250 mg 's avonds, en wordt de dosis met geleidelijke stappen verhoogd zodat die na 2 weken op 1.000 mg per dag uitkomt.

- **Jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of minder:**
  Uw arts schrijft op basis van gewicht en dosis de meest geschikte farmaceutische vorm van levetiracetam voor.

  - **Dosis bij zuigelingen (1 tot 23 maanden) en kinderen (2 tot 11 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:**
    Uw arts zal, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm van levetiracetam voorschrijven.

    Een drank is een geschiktere formulering voor zuigelingen, voor kinderen jonger dan 6 jaar en voor kinderen en jongeren (van 6 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg en wanneer met tabletten een specifieke dosering niet kan worden afgepast.

Hoe wordt dit middel ingenomen?
Slik de Levetiracetam Teva tabletten met een voldoende hoeveelheid vloeistof door (bijvoorbeeld een glas water). U mag Levetiracetam Teva met of zonder voedsel innemen. Na toediening via de mond kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren.

Duur van de behandeling
- Levetiracetam Teva wordt gebruikt voor een chronische behandeling. U dient met de behandeling met Levetiracetam Teva door te gaan, net zolang als uw arts u heeft voorgeschreven.
- Zonder advies van uw arts dient u de behandeling niet te stoppen, omdat hierdoor uw aanvallen kunnen toenemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Wanneer u van dit middel te veel heeft ingenomen, zijn de mogelijke bijwerkingen: slaperigheid, agitatie, agressie, verminderde alertheid, remming van de ademhaling en coma.
Raadpleeg uw arts wanneer u meer tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen. Uw arts zal beslissen wat de best mogelijke behandeling van een overdosering is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Raadpleeg uw arts wanneer u één of meer doses heeft overgeslagen.
Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Het stoppen van de behandeling Levetiracetam Teva dient geleidelijk te gebeuren om een toename van de aanvallen te vermijden. Indien uw arts besluit de behandeling met Levetiracetam Teva te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Levetiracetam Teva.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp als u het volgende bemerkt:

- Zwakheid, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, moeilijkheden bij het ademen – dit kunnen tekenen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie zijn;
- Zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel (Quincke's oedeem);
- Griepachtige symptomen en uitslag in het gezicht gevolgd door meer uitslag met koorts, verhoogde leverenzymwaarden vastgesteld bij bloedtesten en een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en de betrokkenheid van andere organen in het lichaam (reactie op een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*));
- Symptomen zoals laag urinevolume, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verwarring en zwellingen in de benen, enkels of voeten – dit kunnen tekenen zijn van een plotselinge afname van de nierfunctie;
- Huiduitslag, mogelijk met blaarvorming, in de vorm van kleine 'schietschijven' (vlekken met een donkere kern, omgeven door een lichter gebied, met een donkere rand aan de buitenkant) (*erythema multiforme*);
- Wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilfering van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson-syndroom*);
- Een ernstigere vorm van huiduitslag die afschilfering van de huid op meer dan 30% van het lichaamsoppervlak veroorzaakt (*toxische epidermale necrolyse*);

- Tekenen van ernstige mentale veranderingen of als iemand in uw omgeving andere tekenen van verwarring, somnolentie (slaperigheid), amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), abnormaal gedrag of andere neurologische tekenen waaronder ongewilde of ongecontroleerde bewegingen vaststelt. Dit kunnen symptomen van encefalopathie zijn.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren ontsteking van het neus- en keelslijmvlies (nasofaryngitis), slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Aan het begin van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, kunnen bijwerkingen, zoals slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid, in het algemeen meer voorkomen. Deze effecten verminderen echter in de tijd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- ontsteking neus-keelholte
- somnolentie (slaperigheid), hoofdpijn.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- anorexie (verlies van eetlust)
- depressie, vijandigheid of agressie, angst, slapeloosheid, zenuwachtigheid of prikkelbaarheid
- stuipen, evenwichtsstoornis, duizeligheid (wankel gevoel), lethargie (gebrek aan energie en enthousiasme), tremor (onvrijwillig beven)
- vertigo (draaiduizeligheid)
- hoest
- buikpijn, diarree, spijsverteringsstoornis (indigestie), braken, misselijkheid
- huiduitslag
- vermoeidheid.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- verminderd aantal bloedplaatjes, verminderd aantal witte bloedcellen
- gewichtsverlies, gewichtstoename
- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten, mentale stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheid, paniekaanval, emotionele instabiliteit/stemmingswisselingen, agitatie
- amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), afwijkende coördinatie/ataxia (coördinatiestoornis), paresthesie (tintelingen), aandachtsstoornis (concentratieverlies)
- diplopie (dubbel zien), wazig zien
- verhoogde/abnormale resultaten na een leverfunctietest
- haarverlies, eczeem, jeuk
- spierzwakte, myalgie (spierpijn)
- verwonding.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- infectie
- verminderd aantal van alle bloedceltypen
- ernstige allergische reacties (DRESS, anafylactische reactie [ernstige en belangrijke allergische reactie], Quincke’s oedeem [opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel])
- verlaagd natriumgehalte in het bloed
- zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis (gedragsproblemen), abnormaal denken (langzaam denken, niet in staat zijn om zich te concentreren)
- delirium
- encefalopathie (raadpleeg de rubriek “neem onmiddellijk contact op met uw arts” voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen)
- aanvallen kunnen erger worden of vaker optreden
- ongecontroleerde spierkrampen aan het hoofd, de romp en de benen, moeilijkheden bij het controleren van bewegingen, hyperkinesie (hyperactiviteit)
- verandering van het hartritme (elektrocardiogram)
- alvleesklierontsteking
- leverfalen, leverontsteking

- plotselinge afname van de nierfunctie
- huiduitslag, waarbij blaren kunnen worden gevormd die eruitzien als kleine schietschijven (een donkere vlek in het centrum, daaromheen een gebied dat lichter van kleur is en daaromheen een begrensde donkere ring; *erythema multiforme*), een wijdverspreide uitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en genitaliën (*Stevens-Johnson-syndroom*) en een ernstigere vorm van uitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (*toxische epidermale necrolyse)*;
- rabdomyolyse (afbraak van spierweefsel) en geassocieerde toename van bloed creatinefosfokinase. Dit komt veel vaker voor bij Japanse patiënten dan bij niet-Japanse patiënten;
- mankheid of moeite met lopen;
- combinatie van koorts, stijve spieren, onstabiele bloeddruk en hartslag, verwardheid en een verminderd bewustzijn (dit kunnen tekenen zijn van een aandoening genaamd *maligne neurolepticasyndroom*). Dit komt veel vaker voor bij Japanse patiënten dan bij niet-Japanse patiënten.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- herhaaldelijke ongewenste gedachten of gevoelens of de neiging om iets telkens opnieuw te doen (obsessief-compulsieve stoornis).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is levetiracetam.
  Elke Levetiracetam Teva 250, 500, 750, 1.000 mg filmomhulde tablet bevat 250, 500, 750, 1.000 mg levetiracetam

- De andere stoffen in dit middel zijn:
  Tabletkern: maïszetmeel, povidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.
  Tabletomhulling: hydroxypropylmethylcellulose 6 cp, titaandioxide (E171), macrogol 3350, kleurstoffen*

  *De kleurstoffen zijn:
  250 mg filmomhulde tabletten: briljant blauw FCF (E133) en indigotine (E132).
  500 mg filmomhulde tabletten: indigotine (E132), tartrazine (E102) en ijzeroxide geel (E172).

750 mg filmomhulde tabletten: ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172) en zonnegeel FCF (E110).

Hoe ziet Levetiracetam Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Levetiracetam Teva 250 mg filmomhulde tabletten
Blauwe, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7285”.

Levetiracetam Teva 500 mg filmomhulde tabletten
Gele, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7286”.

Levetiracetam Teva 750 mg filmomhulde tabletten
Oranje, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7287”.

Levetiracetam Teva 1.000 mg filmomhulde tabletten
Witte, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie “9” aan de ene kant van de breukstreep en “3” aan de andere kant van de breukstreep. Aan de andere zijde van de tablet de inscriptie “7493”.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Levetiracetam Teva is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten à 20, 30, 50, 60, 100, 120 en 200 filmomhulde tabletten en 50x1 filmomhulde tabletten in PVC/PVdC-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikanten
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hongarije

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsjechië

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanje

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

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 915359180

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

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 HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.