

PRILOGA 1
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Pomožna snov z znanimi učinki:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,013 mg oranžnega barvila FCF (E110).

Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.000 mg levetiracetama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.
Tableto lahko razdelimo na dva enaka odmerka.

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
Bele ali umazano bele, podolgovate, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'L 64' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
Rumene, podolgovate, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'L 65' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
Rožnate, podolgovate, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'L 66' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete
Bele ali umazano bele, podolgovate, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 'L 67' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam Accord je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam Accord je indicirano za dopolnilno zdravljenje:

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Parcialni napadi

Priporočeni odmerek za samostojno zdravljenje (od 16 let starosti) in dopolnilno zdravljenje je enak kot je navedeno spodaj.

Vse indikacije

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), težke 50 kg in več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. Z njim se lahko začne prvi dan zdravljenja. Vendar pa se lahko na podlagi zdravnikove ocene zmanjšanja epileptičnih napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki daje manjši začetni odmerek 250 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih se ga lahko poveča na 500 mg dvakrat na dan.

Dnevni odmerek se lahko poveča do 1500 mg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za 250 mg ali 500 mg dvakrat na dan.

Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg, in otroci od 1 meseca starosti

Zdravnik mora predpisati najbolj primerno farmacevtsko obliko, obliko pakiranja in jakost v skladu s telesno maso, starostjo in odmerkom. Za prilagajanje odmerka glede na telesno maso glejte poglavje *Pediatrična populacija*.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti, je priporočljivo zdravljenje opustiti postopno (npr. pri odraslih in mladostnikih, težkih več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva tedna do štiri tedne; pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna; pri dojenčkih (mlajših od 6 mesecev): zmanjšanje odmerka ne sme preseči 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte spodaj »Bolniki z ledvično okvaro«).

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerki za odrasle bolnike prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, s telesno maso 50 kg in več, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

CLcr je prilagojen na telesno površino (BSA →body surface area») na sledeč način:

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih s telesno maso, večjo kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50–79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–49	250 do 750 mg dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan
končna ledvična odpoved	–	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi ⁽¹⁾		

⁽¹⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

⁽²⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 250 do 500 mg.

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti z njihovim delovanjem je povezan tudi očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro.

CLcr v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartz-evi formuli):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Višina (cm)} \times \text{ks}}{\text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pri dojenčkih do 1 leta starosti; ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let, in pri mladostnicah; ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerjanja pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih s telesno maso, manjšo kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev	Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki s telesno maso manj kot 50 kg
normalno delovanje ledvic	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan

blaga ledvična okvara	50–79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan ^{(2) (4)}	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki 250 mg in priporočenega odmerjanja zato ni mogoče doseči z več tabletami, in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

⁽²⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro z očistkom kreatinina ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje ledvične odpovedi.

Če je očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na starost, telesno maso in odmerek predpisati najustreznejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Farmacevtska oblika tablet ni prilagojena za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Pri tej populaciji je najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo zdravila levetiracetam peroralna raztopina. Poleg tega jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za začetno zdravljenje pri otrocih, težkih manj kot 25 kg, pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, ali za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg. V vseh teh primerih se mora uporabiti peroralna raztopina levetiracetam.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dokazani.

Na razpolago ni nobenih podatkov.

Mladostniki (od 16 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Glejte poglavje zgoraj Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 6 do 23 mesecev, otroke (od 2 do 11 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), težke manj kot 50 kg

Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let je najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo levetiracetama peroralna raztopina.

Za otroke, stare 6 let in več, se mora pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in zato priporočenega odmerjanja ni mogoče doseči z več tabletami in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, uporabiti zdravilo Levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

Pri vseh indikacijah je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek. Začetni odmerek za otroka ali mladostnika, teškega 25 kg, je 250 mg dvakrat na dan z največjim odmerkom 750 mg dvakrat na dan.

Pri otrocih, ki so težki 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih za vse indikacije. Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več*.

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke stare od 1 do manj kot 6 mesecev

Farmacevtska oblika, ki je prilagojena za uporabo pri tej skupini, je peroralna raztopina.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se zaužijejo peroralno z dovolj tekočine. Jemljejo se lahko s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama. Dnevni odmerek se daje razdeljen v dva enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katerokoli pomožno snov je navedena v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi levetiracetama potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Akutna poškodba ledvic

Uporaba levetiracetama je bila zelo redko povezana z akutno poškodbo ledvic, ki se lahko pojavi v razponu od nekaj dni do nekaj mesecev od uporabe.

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo levetiracetama. Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki imajo močno slabost, pireksijo, ponavljajoče okužbe ali motnje v koagulaciji (poglavje 4.8).

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Nenormalno in nasilno vedenje

Levetiracetam lahko povzroči psihotične simptome in vedenjske spremembe, vključno z razdražljivostjo in agresivnostjo. Bolnike, zdravljene z levetiracetamom, je treba spremljati glede razvoja psihiatričnih znakov, ki kažejo na pomembne spremembe v razpoloženju in/ali spremembe osebnosti. Če so take spremembe vedenja opažene, je treba razmisliti o prilagoditvi zdravljenja ali postopni prekinitvi zdravljenja. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Poslabšanje epileptičnih napadov

Kot pri drugih vrstah antiepileptikov se lahko tudi pri levetiracetamu redko poslabša pogostnost ali resnost epileptičnih napadov. O tem paradoksnem učinku so večinoma poročali v prvem mesecu po uvedbi levetiracetama ali povečanju odmerka in je bil po prekinitvi zdravljenja ali ob zmanjšanju odmerka reverzibilen. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru poslabšanja epilepsije takoj posvetujejo z zdravnikom. O pomanjkanju učinkovitosti ali poslabšanju epileptičnih napadov so na primer poročali pri bolnikih z epilepsijo, povezano z mutacijami genov, ki kodirajo za alfa 8 – podenote napetostno odvisnega kanala (SCN8A).

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Med spremljanjem po začetku trženja zdravila so bili opaženi redki primeri podaljšanja intervala QT na EKG. Levetiracetam je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc, pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi srca ali motnjami elektrolitov.

Pediatrična populacija

Farmacevtska oblika tablete ni prilagojena za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki, ki so na razpolago pri otrocih, ne kažejo vpliva na rast in puberteto. Vendar pa dolgoročni učinki na učenje, inteligenco, rast, delovanje žlez, puberteto in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pomožne snovi

Zdravilo Levetiracetam Accord 750 mg v obliki filmsko obloženih tablet vsebuje oranžno barvilo (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij, izvedenih pri odraslih, kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih protiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da ta protiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

Tako kot pri odraslih tudi pri otrocih, ki so prejeli do 60 mg/kg/dan levetiracetama, ni jasnih dokazov o klinično značilnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena o farmakokinetičnih interakcijah pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilna terapija s peroralno vzetim levetiracetamom ni vplivala na koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki jemljejo protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, povečan očistek levetiracetama za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki preprečuje ledvično tubularno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka.

Metotreksat

Poročali so, da sočasna uporaba levetiracetama in metotreksata zmanjša očistek metotreksata, zaradi česar je koncentracija metotreksata v krvi povišana/podaljšana do potencialno toksična. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije metotreksata in levetiracetama v krvi.

Peroralni kontraceptivi in druge farmakokinetične interakcije

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo, in peroralnega levetiracetama. Zaradi tega se makrogola ne sme jemati peroralno eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama.

Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, rahlo pa zmanjša hitrost absorpcije.

Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora svetovati zdravnik specialist. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba ponovno pretehtati zdravljenje z levetiracetamom. Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe levetiracetama izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti samostojno zdravljenje, ker je lahko zdravljenje z več antiepileptiki (odvisno od antiepileptika) povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot samostojno zdravljenje.

Nosečnost

Veliko podatkov, pridobljenih v obdobju trženja, o nosečnicah, ki so bile izpostavljene samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom (več kot 1800, od katerih jih je bilo več kot 1500 izpostavljenih med prvim trimesečjem), ne kažejo na povečanje tveganja za večje prirojene malformacije. O nevrološkem razvoju otrok, ki so bili in utero izpostavljeni samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, so na voljo samo omejeni dokazi. Podatki iz dveh opazovalnih registrskih študij, ki sta temeljili na prebivalstvu in sta bili izvedeni v večinoma enakem naboru podatkov v nordijskih državah ter sta vključevali več kot 1000 otrok, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so bili prenatalno izpostavljeni samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, ne kažejo povečanega tveganja za motnje avtističnega spektra ali motnje v duševnem razvoju v primerjavi z otroki, rojenimi ženskam z epilepsijo, ki in utero niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Povprečno obdobje spremljanja otrok v skupini, ki je prejela levetiracetam, je bilo krajše kot v skupini otrok, ki niso bili izpostavljeni nobenemu antiepileptiku (npr. 4,4 leta v primerjavi s 6,8 leti v eni od študij).

Levetiracetam se lahko uporablja med nosečnostjo, če se po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to klinično potrebno. V tem primeru se priporoča najmanjši učinkovit odmerek.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšano koncentracijo levetiracetama v plazmi. To zmanjšanje koncentracije je bolj izrazito v tretjem trimesečju (do 60 % glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se izloča v materino mleko, zato dojenje ni priporočljivo. Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, se mora pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja glede na pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Levetiracetam ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavijo somnolenca ali drugi simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju strojev. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Profil neželenih učinkov, ki je opisan spodaj, temelji na analizi združenih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj za vse preučevane indikacije, v katerih so z levetiracetamom zdravili 3.416 bolnikov. Ti podatki so dopolnjeni s podatki iz ustreznih odprtih, razširjenih študij o uporabi levetiracetama ter s postmarketinškimi podatki. Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v postmarketinškem obdobju, so navedeni v spodnji tabeli po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti in njihova pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10000$).

Organski sistem MedDRA	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	nazofaringitis			okužba	
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza	
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁽¹⁾ , preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)	
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija	
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresija, sovražnost/ agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, stanje zmedenosti, napadi panike, čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor, osebnostne motnje, motnje mišljenja, delirij	obsesivno-kompulzivna motnja ⁽²⁾
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamegljen vid		
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vrtočlavica			
<u>Srčne bolezni</u>				podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	

<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj			
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, slabost		Pankreatitis	
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis	
<u>Bolezni sečil</u>				<u>akutna poškodba ledvic</u>	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem	
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična oslabelost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi ⁽³⁾	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost			
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>			poškodba		

⁽¹⁾ Glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

⁽²⁾ Med spremljanjem po prihodu zdravila na trg so opazili zelo redke primere razvoja obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri bolnikih z anamnezo OKM ali psihiatričnimi motnjami.

⁽³⁾ Prevalenca je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki

Opis izbranih neželenih učinkov

Večorganske preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z levetiracetamom, so redko poročali o večorganskih preobčutljivostnih reakcijah (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Klinične manifestacije se lahko razvijejo 2 do 8 tednov po začetku zdravljenja. Te reakcije so različno izražene, vendar se običajno kažejo s povišano telesno temperaturo, izpuščajem, edemom obraza, limfadenopatijami, hematološkimi nepravilnostmi in so lahko povezane s prizadetostjo različnih organskih sistemov, večinoma jeter. Če obstaja sum na večorgansko preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti.

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi levetiracetama in topiramata. V nekaterih primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje. Supresija kostnega mozga je bila identificirana v nekaterih primerih pancitopenije.

Primeri encefalopatije so se običajno pojavili na začetku zdravljenja (od nekaj dni do nekaj mesecev) in so bili reverzibilni, ko se je zdravljenje prekinilo.

Pediatrična populacija

Skupno 190 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah. Od tega so 60 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah so zdravili 645 bolnikov, starih od 4 do 16 let; od tega so 233 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V obeh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so podatki dopolnjeni s postmarketinškimi izkušnjami pri uporabi levetiracetama.

Poleg tega je bilo v obdobju po začetku trženja zdravila, 101 dojenčkov, mlajših od 12 mesecev, vključenih v varnostno študijo. Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 12 let, niso ugotovili nobenih novih pomislekov glede varnosti za levetiracetam.

Profil neželenih učinkov levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Pri pediatričnih bolnikih so bili podatki o varnosti iz s placebom nadzorovanih študij skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih. Razlika je bila le pri vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkih, ki so bili pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pogostejše kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, poročali o bruhanju (zelo pogosto, 11,2 %), agitaciji (pogosto, 3,4 %), nihanjih razpoloženja (pogosto, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto, 1,7 %), agresiji (pogosto, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto, 5,6 %) in letargiji (pogosto, 3,9 %). Pogostejše kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pediatrična študija o varnosti z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama, pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let, s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se levetiracetam pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manjvredno) od placeba glede spremembe od začetnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite). Rezultati, povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami, kažejo pri bolnikih, ki se zdravijo z levetiracetamom, poslabšanje agresivnega obnašanja, ki se izmeri na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega instrumenta (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, sledilno študijo, v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Levetiracetam Accord so opazili somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali sprožitvijo bruhanja. Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in

lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 %, primarnega presnovka pa 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki,
Oznaka ATC: N03AX14

Zdravilna učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim protiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa. *In vitro* študije so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodavcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi nevrottransmitterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu delovanju zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven.

Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalen odgovor) potrjuje njegov širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo.

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1.000 mg, 2.000 mg ali 3.000 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, ter s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Delež bolnikov iz zbranih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 27,7 % pri bolnikih, ki so prejeli 1.000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2.000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3.000 mg levetiracetama, ter 12,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek 60 mg/kg/dan (odmerjanje dvakrat na dan).

Pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostosti parcialnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napada vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (od 1 meseca do manj kot 4. leta starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na njihovo starost predpisali shemo titriranja dnevnega odmerka peroralne raztopine po 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg. V tej študiji so pri dojenčkih, od 1. meseca do manj kot 6. meseca starosti, uporabljali odmerek 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, za dojenčke in otroke, od 6. meseca do manj kot 4. leta starosti, pa odmerek 25 mg/kg/dan, titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odziva (odstotek bolnikov z znižanjem ≥ 50 % povprečnih pogostosti parcialnih napadov na dan glede na začetne vrednosti), ki jo je na 48-urnem EEG posnetku določil ocenjevalec, ki ni vedel, kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. Analiza učinkovitosti je vključevala 109 bolnikov, ki so imeli vsaj 24-urni EEG posnetek v začetnem in evalvacijskem obdobju. 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov najmanj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov najmanj 1 leto. 35 dojenčkov, starih manj kot 1 leto, s parcialnimi napadi, od katerih je bilo le 13 starih < 6 mesecev, je bilo vključenih v s placebom kontrolirane klinične študije.

Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana v dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, ki dokazuje, da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizvane parcialnih napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano prejeli 400–1.200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1.000–3.000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov, odvisno od odziva.

73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR) je bilo šest mesecev brez napadov; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95 % CI: 7,8–8,2). Več kot polovica preiskovancev 12 mesecev ni imela napadov (56,6 % preiskovancev, ki so prejeli levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem).

V študiji, ki je odražala klinično prakso, je bilo mogoče pri omejenem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), prekiniti sočasno protiepileptično zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih od 12 leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi pri različnih sindromih. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3.000 mg na dan, razdeljen na dva odmerka. 58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je imelo vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila dni z miokloničnimi napadi na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 1 leto.

Dopolnilno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in omejeno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC) napadi pri različnih sindromih (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z grand mal napadi pri prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3.000 mg na dan, za otroke pa 60 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka.

Pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti PGTC napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem se dajanju ne spremeni. Med spoloma, rasami ali cirkadiano ni znakov pomembne variabilnosti. Farmakokinetični profil pri bolnikih z epilepsijo je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri zdravih prostovoljcih.

Zaradi popolne in linearne absorpcije je koncentracijo levetiracetama v plazmi mogoče predvideti na podlagi peroralnega odmerka, izraženega v mg/kg telesne mase. Koncentracije levetiracetama v plazmi zato ni treba kontrolirati.

Pri odraslih in otrocih so ugotovili pomembno povezavo med koncentracijo v plazmi in slini (razmerje koncentracij v slini/plazmi se giblje med 1 in 1,7 za tableto in za peroralno uporabo in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je skoraj 100 %.

Največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) dosežemo 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v dveh dneh.

Po posamičnem odmerku 1000 mg je največja koncentracija ($C_{\max}$) običajno 31 µg/ml, po ponavljajočih se odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; hrana ga ne spremeni.

Porazdelitev

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (< 10 %).

Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnavlja obsežno. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P₄₅₀ ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidrolizo acetamidne skupine so izmerili v številnih tkivih vključno s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidrosilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega obroča (0,9 % odmerka). Druge, neidentificirane sestavine predstavljajo le 0,6 % odmerka.

Pri levetiracetamu in njegovem primarnem presnovku *in vivo* niso dokazali enantiomerne interkonverzije.

In vitro so pokazali, da levetiracetam in njegov primarni presnovek ne zavirata aktivnosti glavnih izooblik človeškega jetrnega citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 in UGT1A6) in epoksid-hidroksilaze. Levetiracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je imel levetiracetam majhen učinek ali pa ni imel učinka na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1. Levetiracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* podatki in *in vivo* podatki medsebojnega delovanja peroralnih kontraceptivov, digoksina in varfarina kažejo, da ni pričakovati pomembne *in vivo* encimske indukcije, zato je malo možnosti za interakcije med zdravilom Levetiracetam in drugimi snovmi oz. obratno.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ± 1 ura in se ne spreminja z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo. Povprečni skupni telesni očistek je 0,96 ml/min/kg.

Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). Z blatom se izloči le 0,3 % odmerka.

Kumulativno se v prvih 48 urah z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama in 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057 4,2 ml/min/kg kažeta na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubularno sekrecijo. Izločanje levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Zaradi zmanjšane delovanja ledvic se pri starejših razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur) (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka korelira z očistkom kreatinina. Zato je priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Levetiracetam pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih osebah s končno ledvično odpovedjo je bil razpolovni čas v obdobju med eno in drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure.

Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je bila 51 %.

Jetрна okvara

Pri preiskovancih z blago in zmerno jetrno okvaro se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil, pri večini preiskovancev s hudo jetrno okvaro pa se je zaradi sočasne okvare ledvic zmanjšal za več kot 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci (od 4 do 12 let)

Po uporabi posamičnega peroralnega odmerka (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni telesni očistek je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena med 0,5 in 1 uro po odmerku. Pri najvišji plazemski koncentraciji in površini pod krivuljo so opazili linearno in odmerku sorazmerno povečanje. Razpolovni čas izločanja je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

Dojenčki in otroci (od 1 meseca do 4 let)

Po uporabi posamičnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in plazemska koncentracija je bila dosežena približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je bil razpolovni čas (5,3 ure) krajši kot pri odraslih (7,2 ure) in navidezni očistek večji (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

Pri farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih od 1 meseca do 16. leta starosti, je telesna masa signifikantno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem telesne mase) in z navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem starosti je upadal in postal zanemarljiv okoli 4. leta starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi protiepileptičnega zdravila, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opazili pa so jih v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1.800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1.200 in 3.600 mg/kg/dan. Pri 3.600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embriofetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3.600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) in pri plodovih 1.200 mg/kg/dan.

Štiri študije embriofetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1.200 in 1.800 mg/kg/dan. Odmeki 1.800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, povezano s povečanjem pogostnosti zarodkov s kardiovaskularnimi/skeletnimi anomalijami. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil < 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m²).

Peri- in postnatalno študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama po 70, 350 in 1.800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil

$\geq 1.800 \text{ mg/kg/dan}$ tako F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m^2).

V študijah pri novoskotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih pri odmerkih do 1.800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m^2) ni bilo neželenih učinkov na standardne parametre razvoja in dozorevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat
povidon K-30
brezvodni koloidni silicij
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

500 mg

železov oksid, rumena (E172)

750 mg

železov oksid, rdeča (E172)
oranžno barvilo FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija:

Eno pakiranje vsebuje po 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tablet.

Enoodmerna pakiranja (v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih), ki vsebujejo po 30x1, 60x1 in 100x1 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Za 250 mg:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)

EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 tablet v enoodmernih pretisnih omotih)

Za 500 mg:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tablet v enoodmernih pretisnih omotih)

Za 750 mg:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)

EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tablet v enoodmernih pretisnih omotih)

Za 1.000 mg:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)

EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tablet v enoodmernih pretisnih omotih)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. oktober 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC ZDRAVILA ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet
30 X 1 filmsko obloženih tablet
60 X 1 filmsko obloženih tablet
100 X 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tablet v enodimenzionalnih pretisnih omotih)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Levetiracetam Accord 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast/PVC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet
30 X 1 filmsko obloženih tablet
60 X 1 filmsko obloženih tablet
100 X 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tablet v enodimenzionalnih pretisnih omotih)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Levetiracetam Accord 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast/PVC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumena (E110). Za več informacij si preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet
30 X 1 filmsko obloženih tablet
60 X 1 filmsko obloženih tablet
100 X 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tablet v enodmernih pretisnih omotih)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam Accord 750 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast/PVC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1.000 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje oranžno barvilo (E110). Za več informacij si preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet
30 X 1 filmsko obloženih tablet
60 X 1 filmsko obloženih tablet
100 X 1 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tablet v enodmernih pretisnih omotih)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam Accord 1.000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminijast/PVC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za paciente

Levetiracetam Accord 250 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 500 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete
Levetiracetam Accord 1.000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

Preden začnete vi ali vaš otrok uporabljati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Drugim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Levetiracetam Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam Accord
3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Levetiracetam Accord za kaj ga uporabljamo

Levetiracetam Accord je zdravilo proti epilepsiji (zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov).

Zdravilo Levetiracetam Accord se uporablja:

- za samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje določene oblike epilepsije. Epilepsija je stanje, kjer imajo bolniki ponavljajoče se krče (napade). Levetiracetam se uporablja pri vrsti epilepsije, kjer krči na začetku prizadenejo eno stran možganov, kasneje pa se lahko razširijo na večje površine na obeh straneh možganov (parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje). Zdravnik vam je predpisal levetiracetam z namenom zmanjšanja števila krčev.
- kot dopolnilo drugim protiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
 - parcialnih napadov z ali brez generalizacije pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1. meseca starosti;
 - miokloničnih napadov (kratki, nenadni trzaji mišice ali skupine mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo;
 - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (veliki napadi, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (oblika epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam Accord

Ne jemljite zdravila Levetiracetam Accord

- če ste alergični na levetiracetam, pirolidonske derivate ali katero koli sestavino tega zdravila (navedenih v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pogovorite se s svojim zdravnikom pred pričetkom jemanja zdravila Levetiracetam Accord

- če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Le ta se odloči, ali je vaš odmerek treba prilagoditi.
- če ste pri otroku opazili počasnejšo rast ali nepričakovan razvoj v puberteti, se posvetujte z zdravnikom.
- pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Levetiracetam Accord, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršnekoli simptome depresije ali misli o samomoru ali oboje, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate družinsko ali zdravstveno anamnezo neenakomernega srčnega ritma (ki je viden na elektrokardiogramu) ali če imate bolezen in/ali jemljete zdravila, zaradi česar ste nagnjeni k motnjam srčnega utripa ali neravnovesju soli.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če kateri koli od naslednjih neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot nekaj dni:

- Nenormalno razmišljanje, občutek razdraženosti ali bolj nasilno odzivanje, kot običajno, ali če vi ali vaša družina in prijatelji opazite pomembne spremembe razpoloženja ali vedenja.
- Poslabšanje epilepsije
Epileptični napadi se lahko redko poslabšajo ali pojavijo pogostejše, večinoma v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka.
Pri zelo redki obliki epilepsije z zgodnjim nastopom (epilepsija, povezana z mutacijami SCN8A), ki povzroča več vrst epileptičnih napadov in izgubo spretnosti, boste morda opazili, da so napadi še vedno prisotni ali se med zdravljenjem poslabšajo.

Če se med jemanjem zdravila Levetiracetam Accord pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

- Zdravilo Levetiracetam Accord pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ni indicirano za samostojno zdravljenje (monoterapija).

Druga zdravila in Levetiracetam Accord

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Ne jemljite makrogola (učinkovina, ki se uporablja kot laksativ) eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama, ker lahko zmanjša učinek levetiracetama.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Levetiracetam se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če zdravnik po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to potrebno.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Dve študiji ne kažeta povečanega tveganja za avtizem ali duševno motnjo pri otrocih, rojenih materam, ki so se med nosečnostjo zdravile z levetiracetamom. Vendar so podatki o vplivu levetiracetama na nevrološki razvoj otrok omejeni.

Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Levetiracetam Accord lahko oslabi vašo sposobnost vožnje ali upravljanja z orodjem ali stroji, saj lahko povzroči zaspanost. Zaspanost se največkrat pojavlja na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Levetiracetam Accord

Zdravilo Levetiracetam Accord 750 mg filmsko obložene tablete vsebujejo oranžno barvilo FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Druge jakosti zdravila Levetiracetam Accord ne vsebujejo te sestavine.

3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vzemite toliko tablet, kot vam je predpisal zdravnik.

Zdravilo Levetiracetam Accord morate jemati dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16 let starosti)

- **Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več:**
Priporočeni odmerek: med 1000 mg in 3000 mg na dan.
Na začetku jemanja zdravila Levetiracetam Accord vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najmanjši dnevni odmerek, za dva tedna predpisal manjši odmerek.
Na primer: če naj bi bil vaš dnevni odmerek 1000 mg, je vaš zmanjšan začetni odmerek 1 tableta po 250 mg zjutraj in 1 tableta po 250 mg zvečer, odmerek pa se bo postopoma povečeval, tako da bo po 2 tednih dosegel 1000 mg na dan.
- **Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali manj:**
Zdravnik bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko zdravila Levetiracetam Accord.

Odmerjanje pri dojenčkih (od 1 do 23 mesecev) in otrocih (od 2 do 11 let), lažjih od 50 kg:

Zdravnik vam bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko zdravila Levetiracetam Accord.

Za dojenčke in otroke, mlajše od 6 let, za otroke in mladostnike (od 6 do 17 let), lažjih od 50 kg in kadar s tabletami ne moremo zagotoviti natančnega odmerjanja je zdravilo Levetiracetam Accord 100 mg/ml peroralna raztopina primernejša farmacevtska oblika.

Način uporabe

Tablete Levetiracetam Accord zaužijte z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode). Zdravilo Levetiracetam Accord lahko vzamete s hrano ali brez. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

Trajanje zdravljenja

- Zdravilo Levetiracetam Accord se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravljenje z Levetiracetam Accord morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
- Ne prekinite zdravljenja brez nasveta svojega zdravnika, ker se lahko napadi še okrepijo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levetiracetam Accord, kot bi smeli

Možni neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju zdravila Levetiracetam Accord so zaspanost, agitacija (motorični nemir), agresivnost, zmanjšana budnost, upočasnitev dihanja in koma.

Če ste vzeli več tablet kot bi morali, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo določil najboljše možno zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Levetiracetam Accord

Če ste pozabili vzeti enega ali več odmerkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Levetiracetam Accord

Pri zdravilu Levetiracetam Accord je treba zdravljenje opustiti postopoma, da se število napadov ne bi povečalo.

Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Levetiracetam Accord, vam bo dal napotke o postopni ukinitvi zdravila Levetiracetam Accord.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližje urgence, če opazite:

- šibkost, vrtoglavico ali omotico ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela (Quinckejev edem)
- gripi podobne simptome in izpuščaj na obrazu, ki se v nadaljevanju razširi in ga spremlja visoka temperatura, zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih testih in povečanje števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija, povečane bezgavke ter prizadetost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])
- simptome kot so nizek volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, gležnjev ali stopal saj so lahko to znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*)
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- hujšo obliko, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znake resnih mentalnih sprememb ali če kdo okoli vas opazi znake zmedenosti, somnolence (zaspanost), amnezije (izguba spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), neobičajno vedenje ali druge nevrološke znake vključno z nehotenim ali nenadzorovanim gibanjem. To so lahko znaki encefalopatije.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so nazofaringitis, somnolenca (zaspanost), glavobol, utrujenost in omotica. Na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka lahko neželeni učinki, kot so na primer zaspanost, utrujenost in omotica, postanejo pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nazofaringitis
- somnolenca (zaspanost), glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anoreksija (izguba teka)
- depresija, sovražnost ali agresivnost, tesnoba, nespečnost, živčnost ali razdražljivost
- konvulzije, motnje ravnotežja, omotica (občutek nesigurnosti), letargija (pomanjkanje energije in navdušenja), tremor (nehoteno tresenje)
- vrtoglavica (občutek vrtenja)
- kašelj
- bolečina v trebuhu, driska, dispepsija (slaba prebava), bruhanje, slabost
- izpuščaj
- astenija/izčrpanost (utrujenost)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število krvnih ploščic, zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
- poskus samomora in razmišljanje o samomoru, duševne motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, zmedenost, napadi panike, čustvena nestabilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija (motorični nemir)
- amnezija (izguba spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), poslabšana koordinacija/ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), parestezija (mravljinčenje), motnje pozornosti (izguba koncentracije)
- diplopija (dvojni vid), zamegljen vid
- povišane/nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij
- izguba las, ekcem, pruritus
- šibkost mišic, mialgija (bolečina v mišicah)
- poškodba

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov krvnih celic
- hude alergijske reakcije (DRESS, anafilaktična reakcija [huda in pomembna alergijska reakcija], Quinckejev edem [otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela])
- znižana koncentracija natrija v krvi
- samomor, osebnostne motnje (vedenjske motnje), motnje mišljenja (počasno razmišljanje, nezmožnost koncentracije)
- delirij
- encefalopatija (glejte podpoglavje »Tako obvestite zdravnika« za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogostejše
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadenejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu)
- vnetje trebušne slinavke
- odpoved jeter, hepatitis
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in izgleda kot majhne tarče (na sredini temne pike obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*), široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens–Johnsonov sindrom*) in bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- rabdomioliza (razpad mišičnega tkiva) in z njo povezano zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.
- šepanje ali težave pri hoji
- kombinacija povišane telesne temperature, otrdelosti mišic, nestabilnega krvnega tlaka in srčnega utripa, zmedenosti, nizke ravni zavesti (lahko so znaki motnje, imenovane nevroleptični maligni sindrom). Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- ponavljajoče se neželene misli ali občutki ali želja, da bi nekaj storili znova in znova (obsesivno-kompulzivna motnja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Levetiracetam Accord

Zdravilna učinkovina je levetiracetam.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg, 500 mg, 750 mg ali 1.000 mg levetiracetama.

Sestavine jedra tablete so:

premreženi natrijev karmelozat, povidon K-30, brezvodni koloidni silicij, magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga vsebuje:

250 mg:

polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec

500 mg:

polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E172)

750 mg:

polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeč železov oksid (E172), oranžna FCF (E110)

1.000 mg:

polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec

Izgled zdravila Levetiracetam Accord in vsebina pakiranja

250 mg:

Bele ali pastel bele barve, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako 'L 64' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

500 mg:

Rumene, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 'L 65' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

750 mg:

Rožnate, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 'L 66' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

1.000 mg:

Bele ali umazano bele, podolgovate, bikonveksne **filmsko obložene** tablete z vtisnjeno oznako 'L 67' in zarezo na eni strani ter brez oznak na drugi strani.

Levetiracetam Accord filmsko obložene tablete 250 mg, 500 mg, 750 mg in 1.000 mg so pakirane v PVC-Alu pretisne omote. Pretisni omoti so pakirani v škatlice po 10, 20, 30, 50, 60, 100 in 200 tablet. EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tablet v pretisnih omotih iz PVC-ja/aluminija)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tablet v enoodmernih pretisnih omotih)

Obstaja možnost, da vseh oblik pakiranja zdravila ni dostopnih na trgu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano (mesec/LLLL)

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>