

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 100 mg λεβετιρακετάμη.

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 500 mg λεβετιρακετάμη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 19 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο).

Διαυγές, άχρουν διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Levetiracetam Hospira ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες και εφήβους από 16 ετών και άνω με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία.

Το Levetiracetam Hospira ενδείκνυται ως συμπληρωματική αγωγή

- για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 4 ετών με επιληψία.
- για τη θεραπεία των μυοκλονικών κρίσεων σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με Νεανική Μυοκλονική Επιληψία.
- για τη θεραπεία των πρωτοπαθώς γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με Ιδιοπαθή Γενικευμένη Επιληψία.

Το πυκνό διάλυμα Levetiracetam Hospira είναι μια εναλλακτική φαρμακοτεχνική μορφή για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση από το στόμα δεν είναι προσωρινά δυνατή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία με την λεβετιρακετάμη μπορεί να ξεκινήσει είτε με ενδοφλέβια χορήγηση ή με χορήγηση από το στόμα.

Η αλλαγή από ενδοφλέβια σε από στόματος χορήγηση και το αντίστροφο μπορεί να γίνει απευθείας, χωρίς τιτλοποίηση. Πρέπει όμως να διατηρηθεί η ολική ημερήσια δόση και η συχνότητα χορήγησης.

Μονοθεραπεία για ενήλικες και εφήβους από 16 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 250 mg δύο φορές ημερησίως η οποία 2 εβδομάδες αργότερα θα πρέπει να αυξηθεί σε μια αρχική θεραπευτική δόση των 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω κατά 250 mg δύο φορές ημερησίως κάθε 2 εβδομάδες βάσει της κλινικής απάντησης. Η μέγιστη δόση είναι 1500 mg δύο φορές την ημέρα.

Συμπληρωματική θεραπεία για ενήλικες (≥ 18 ετών) και εφήβους (12 μέχρι 17 ετών) με σωματικό βάρος 50 kg και άνω

Η αρχική θεραπευτική δόση είναι 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί από την πρώτη ημέρα της αγωγής.

Ανάλογα με την κλινική απάντηση και την ανοχή, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 1.500 mg δύο φορές την ημέρα. Αυξομειώσεις της δόσης μπορεί να γίνονται κατά 500 mg δύο φορές την ημέρα κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες.

Διάρκεια θεραπείας

Δεν υπάρχει εμπειρία με χορήγηση ενδοφλεβίου λεβετιρακετάμης για περίοδο μεγαλύτερη των 4 ημερών.

Διακοπή

Εάν πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της λεβετιρακετάμης, συνιστάται να διακόπτεται βαθμιαία (π.χ. σε ενήλικες και εφήβους με σωματικό βάρος άνω των 50 kg: μειώσεις της δόσης κατά 500 mg δύο φορές την ημέρα κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες, στα παιδιά και σε εφήβους με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg: η μείωση της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/kg δύο φορές την ημέρα, κάθε δύο εβδομάδες).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. «Νεφρική ανεπάρκεια» παρακάτω).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ημερήσια δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την νεφρική λειτουργία.

Για ενήλικες ασθενείς αναφερθείτε στον παρακάτω πίνακα και ρυθμίστε τη δόση όπως ενδείκνυται. Για να χρησιμοποιηθεί αυτός ο δοσολογικός πίνακας απαιτείται μία εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης (CL_{cr}) σε ml/min του ασθενούς. Η CL_{cr} σε ml/min μπορεί να υπολογισθεί από τον προσδιορισμό κρεατινίνης ορού (mg/dl) για ενήλικες και εφήβους βάρους 50 kg και άνω με τον παρακάτω τύπο:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/λεπτό)} = \frac{[140-\text{ηλικία(έτη)]} \times \text{βάρους (kg)}}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ για γυναίκες})$$

Τότε, η κάθαρση κρεατινίνης προσαρμόζεται στην επιφάνεια σώματος (BSA) ακολούθως:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/λεπτό)} \\ CL_{Cr} \text{ (ml/λεπτό/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{Cr} \text{ (ml/λεπτό)}}{BSA \text{ (επιφάνεια σώματος) του ασθενούς σε m}^2} \times 1.73$$

Ρύθμιση δόσης σε ενήλικους και εφήβους ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 50 kg με νεφρική ανεπάρκεια:

Ομάδα ασθενών	Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m ²)	Δόση και συχνότητα λήψης
Υγιής	≥80	500 -1.500 mg δύο φορές την ημέρα
Ήπια ανεπάρκεια	50-79	500 -1.000 mg δύο φορές την ημέρα
Μέτρια ανεπάρκεια	30-49	250 - 750 mg δύο φορές την ημέρα
Σοβαρή ανεπάρκεια	<30	250 - 500 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ⁽¹⁾	-	500 -1.000 mg μία φορά την ημέρα ⁽²⁾

⁽¹⁾ Την πρώτη μέρα της θεραπείας με λεβετιρακετάμη συνιστάται δόση εφόδου 750 mg.

⁽²⁾ Έπειτα από την αιμοκάθαρση συνιστάται συμπληρωματική δόση 250-500 mg.

Η δόση της λεβετιρακετάμης σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται να προσαρμόζεται με βάση τη νεφρική λειτουργία, δεδομένου ότι η κάθαρση της λεβετιρακετάμης συσχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε μελέτη επί ενηλίκων ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια.

Η τιμή CL_{cr} σε ml/λεπτό/1,73 m² μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τον προσδιορισμό κρεατινίνης ορού (mg/dl), για τους νεαρούς εφήβους, παιδιά και βρέφη, χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο (τύπο Schwartz):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/λεπτό/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ύψος (cm)} \times ks}{\text{Κρεατινίνη Ορού (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 σε Παιδιά κάτω των 13 ετών και σε έφηβες, ks= 0,7 σε εφήβους άρρενες.

Ρύθμιση της δόσης σε παιδιά και εφήβους ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg με νεφρική ανεπάρκεια:

Ομάδα	Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1.73 m ²)	Δόση και συχνότητα
		Παιδιά από 4 ετών και έφηβοι βάρους κάτω των 50 kg
Υγιής	≥80	10 έως 30 mg/kg (0,10 έως 0,30 ml/kg) δύο φορές την ημέρα
Ήπια ανεπάρκεια	50-79	10 έως 20 mg/kg (0,10 έως 0,20 ml/kg) δύο φορές την ημέρα
Μέτρια ανεπάρκεια	30-49	5 έως 15 mg/kg (0,05 έως 0,15 ml/kg) δύο φορές την ημέρα
Σοβαρή ανεπάρκεια	<30	5 έως 10 mg/kg (0,05 έως 0,10 ml/kg) δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	--	10 έως 20 mg/kg (0,10 έως 0,20 ml/kg) μία φορά την ημέρα ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Δόση φόρτισης 15 mg/kg (0,15 ml/kg) συνιστάται την πρώτη ημέρα της θεραπείας με τη λεβετιρακετάμη

⁽²⁾ Μετά την αιμοκάθαρση, συνιστάται συμπληρωματική δόση 5 έως 10 mg/kg (0,05 έως 0,10 ml/kg)

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια μέχρι μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, όταν υπολογίζεται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης, ενδέχεται να υποεκτιμηθεί. Γι' αυτό συνιστάται ελάττωση της δόσης συντήρησης κατά 50%, όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι < 60 ml/λεπτό/1,73 m².

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο γιατρός πρέπει να συνταγογραφήσει την καταλληλότερη φαρμακοτεχνική μορφή, συσκευασία και περιεκτικότητα, σύμφωνα με την ηλικία, το βάρος και τη δόση.

Μονοθεραπεία

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης ως μονοθεραπείας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Συμπληρωματική θεραπεία σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών και εφήβους (12 μέχρι 17 ετών) με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg

Η αρχική θεραπευτική δόση είναι 10 mg/kg δύο φορές την ημέρα.

Ανάλογα με την κλινική απάντηση και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 30 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Η δόση τροποποιείται με τμηματικές αυξήσεις ή μειώσεις, οι οποίες δεν πρέπει να ξεπεράσουν τα 10 mg/kg δύο φορές την ημέρα κάθε δύο εβδομάδες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτερη αποτελεσματική δόση.

Η δόση σε παιδιά βάρους 50 kg και άνω είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων.

Συνιστώμενη δοσολογία σε παιδιά και εφήβους:

Βάρος	Αρχική δόση: 10 mg/kg δύο φορές την ημέρα	Ανώτατη δόση: 30 mg/kg δύο φορές την ημέρα
15 kg ⁽¹⁾	150 mg δύο φορές την ημέρα	450 mg δύο φορές την ημέρα
20 kg ⁽¹⁾	200 mg δύο φορές την ημέρα	600 mg δύο φορές την ημέρα

25 kg	250 mg δύο φορές την ημέρα	750 mg δύο φορές την ημέρα
Από 50 kg ⁽²⁾	500 mg δύο φορές την ημέρα	1.500 mg δύο φορές την ημέρα

⁽¹⁾ Παιδιά με σωματικό βάρος 25 kg ή λιγότερο είναι προτιμότερο να αρχίζουν θεραπεία με λεβετιρακετάμη πόσιμο διάλυμα 100 mg/ml.

⁽²⁾ Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους βάρους 50 kg και άνω είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων.

Συμπληρωματική θεραπεία σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του πυκνού διαλύματος λεβετιρακετάμης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να δοθεί σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το πυκνό διάλυμα Levetiracetam Hospira προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση και η συνιστώμενη δόση πρέπει να αραιώνεται σε τουλάχιστον 100 ml ενός συμβατού διαλύτη και να χορηγείται ενδοφλεβίως ως 15λεπτης διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6)

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλα παράγωγα πυρρολιδόνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χορήγηση της λεβετιρακετάμης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από τον καθορισμό της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οξεία νεφρική κάκωση

Πολύ σπάνια η χρήση της λεβετιρακετάμης έχει συσχετιστεί με οξεία νεφρική κάκωση, με χρόνο έως την έναρξη που κυμαίνεται από λίγες ημέρες έως αρκετούς μήνες.

Αριθμοί κυττάρων του αίματος

Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις μειωμένων αριθμών κυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία και πανκυτταροπενία) που συσχετίζονται με τη χορήγηση της λεβετιρακετάμης, γενικά στην αρχή της θεραπείας. Συνιστάται η διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος σε ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική αδυναμία, πυρεξία, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή διαταραχές της πηκτικότητας (παράγραφος 4.8).

Αυτοκτονία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης), έχουν αναφερθεί αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονικές συμπεριφορές. Μια μετά - ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών σε αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα έδειξε μικρή αύξηση του κινδύνου

αυτοκτονικών σκέψεων και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός με τον οποίον εκδηλώνεται ο κίνδυνος αυτός δεν είναι γνωστός.

Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και/ή για συμπεριφορές κατάθλιψης και αυτοκτονικού ιδεασμού και πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Αν εμφανισθούν σημεία κατάθλιψης και/ή αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς, πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς (και στα άτομα που τα φροντίζουν) να ζητήσουν τη συμβουλή του γιατρού τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά δεν υποδηλώνουν επίδραση στην αύξηση και την ήβη. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη μάθηση, ευφυΐα, αύξηση, ενδοκρινή λειτουργία, εφηβεία και μελλοντική δυνατότητα τεκνοποίησης των παιδιών αυτών παραμένουν άγνωστες.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,5 mmol (ή 57 mg) νάτριο ανά μέγιστη εφάπαξ δόση (0,8 mmol (ή 19 mg) ανά φιαλίδιο). Να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπεία ασθενών οι οποίοι βρίσκονται υπό δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Από κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ενήλικες πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν δεδομένα ότι η λεβετιρακετάμη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στον ορό των υπαρχόντων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη, γκαμπαπεντίνη και πριμιδόνη) και ότι αυτά τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης.

Όπως και σε ενήλικες, δεν προκύπτει σαφής ένδειξη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν λεβετιρακετάμη μέχρι 60 mg/kg/ημέρα.

Μια αναδρομική εκτίμηση φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους με επιληψία (4 μέχρι 17 ετών) επιβεβαίωσε ότι η συμπληρωματική από του στόματος αγωγή με λεβετιρακετάμη δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση των συγχρόνως χορηγούμενων καρβαμαζεπίνης και βαλπροϊκού. Ωστόσο, κάποια δεδομένα υποδηλώνουν μια αύξηση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης κατά 20% στα παιδιά που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία επάγουν ένζυμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Προβενεσίδη

Έχει διαπιστωθεί ότι η προβενεσίδη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως), ένας αποκλειστής της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, αναστέλλει τη νεφρική κάθαρση του πρωτογενούς μεταβολίτη αλλά όχι της λεβετιρακετάμης. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις αυτού του μεταβολίτη παραμένουν χαμηλές.

Μεθοτρεξάτη

Η ταυτόχρονη χορήγηση της λεβετιρακετάμης με μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί ότι μειώνει την κάθαρση της μεθοτρεξάτης, οδηγώντας σε αυξημένη/παραταταταμένης διάρκειας συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο αίμα σε πιθανώς τοξικά επίπεδα. Τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης και της λεβετιρακετάμης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν τα δύο φάρμακα ταυτόχρονα.

Αντισυλληπτικά από του στόματος και άλλες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η λεβετιρακετάμη σε ημερήσια δόση 1.000 mg δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών από του στόματος (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη). Οι ενδοκρινικές παράμετροι (ωχρινοποιητική ορμόνη και προγεστερόνη) δε μεταβλήθηκαν. Η λεβετιρακετάμη σε ημερήσια δόση 2.000 mg δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης και της βαρφαρίνης. Οι χρόνοι προθρομβίνης δε μεταβλήθηκαν. Συγχορήγηση διγοξίνης, αντισυλληπτικών από του στόματος και βαρφαρίνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης.

Οινόπνευμα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για αλληλεπίδραση της λεβετιρακετάμης με το οινόπνευμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού. Η θεραπεία με λεβετιρακετάμη θα πρέπει να επανεξετάζεται όταν μια γυναίκα σχεδιάζει να μείνει έγκυος. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η ξαφνική διακοπή της λεβετιρακετάμης θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση επιληπτικών κρίσεων που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αγέννητο παιδί. Η μονοθεραπεία θα πρέπει να προτιμάται όποτε είναι δυνατόν επειδή η θεραπεία με πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ) θα μπορούσε να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών διάπλασης από ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά.

Εγκυμοσύνη

Ένας μεγάλος όγκος μετεγκριτικών δεδομένων που αφορούν έγκυες γυναίκες οι οποίες εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με λεβετιρακετάμη (περισσότερες από 1.800, μεταξύ των οποίων περισσότερες από 1.500 εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης) δεν υποδηλώνει αύξηση του κινδύνου μειζόνων συγγενών ανωμαλιών. Ένας περιορισμένος μόνο αριθμός τεκμηρίων είναι διαθέσιμος σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με λεβετιρακετάμη εντός της μήτρας. Ωστόσο, τρέχουσες επιδημιολογικές μελέτες (σε περίπου 100 παιδιά) δεν υποδηλώνουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές ή καθυστερήσεις.

Η λεβετιρακετάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν, μετά από προσεκτική αξιολόγηση, αυτό κριθεί αναγκαίο για λόγους υγείας. Σε μια τέτοια περίπτωση συνιστάται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Οι αλλαγές στη φυσιολογία, κατά τον τοκετό, ενδέχεται να επηρεάσουν τη συγκέντρωση της λεβετιρακετάμης. Έχει παρατηρηθεί μείωση της συγκέντρωσης λεβετιρακετάμης στο πλάσμα κατά τον τοκετό. Η μείωση αυτή είναι πιο έντονη το τρίτο τρίμηνο (μέχρι το 60 % της βασικής προ τοκετού συγκέντρωσης). Θα πρέπει να εξασφαλιστεί η κατάλληλη κλινική αντιμετώπιση της εγκύου που βρίσκεται υπό θεραπεία με λεβετιρακετάμη.

Θηλασμός

Η λεβετιρακετάμη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως ο θηλασμός δε συνιστάται. Ωστόσο, εάν χρειαστεί θεραπεία με λεβετιρακετάμη κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ο λόγος οφέλους/κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί με γνώμονα την ανάγκη του θηλασμού.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, δεν έχει ανιχνευθεί επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η λεβετιρακετάμη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Λόγω ενδεχόμενης διαφορετικής από άτομο σε άτομο ευαισθησίας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ειδικά στην αρχή της θεραπείας ή έπειτα από αύξηση της δόσης, υπνηλία ή άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα. Επομένως συνιστάται προσοχή στους ασθενείς όταν εκτελούν εργασία που απαιτεί δεξιότητες, π.χ. οδήγηση οχημάτων ή χειρισμός μηχανημάτων. Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές έως ότου επιβεβαιωθεί ότι η ικανότητα τους να πραγματοποιούν τέτοιες δραστηριότητες δεν επηρεάζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, υπνηλία, κεφαλαλγία, κόπωση και ζάλη. Το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που παρατίθεται παρακάτω, στηρίζεται στην ανάλυση συγκεντρωτικών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών, όπου συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεβετιρακετάμη 3.416 ασθενείς με όλες τις ενδείξεις των μελετών. Τα δεδομένα αυτά συμπληρώνονται από αντίστοιχες ανοικτές μελέτες παράτασης καθώς και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Γενικά, το προφίλ ασφαλείας της λεβετιρακετάμης είναι παρόμοιο ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα (ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς) και ανεξάρτητα από τις εγκεκριμένες για την επιληψία ενδείξεις. Καθώς η έκθεση στην ενδοφλέβια χρήση της λεβετιρακετάμης ήταν περιορισμένη και το από του στόματος και ενδοφλέβιο σκεύασμα είναι βιοϊσοδύναμα, οι πληροφορίες ασφαλείας για το ενδοφλέβιο χορηγούμενο Levetiracetam στηρίζονται στην από του στόματος χρήση του levetiracetam.

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (επί ενηλίκων, εφήβων, παιδιών και βρεφών ηλικίας > 1 μηνός) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ταξινομούνται στον κάτωθι πίνακα, ανά Κατηγορία/Οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας και η συχνότητά τους ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC)	Κατηγορία Συχνότητας			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα			Λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία, λευκοπενία	Πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS). Υπερευαίσθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και αναφυλαξίας)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία	Απώλεια βάρους, αύξηση σωματικού βάρους	Υπονατριαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη, εχθρότητα/επιθετικότητα, άγχος, αϋπνία, νευρικότητα/ευερεθιστότητα	Απόπειρα αυτοκτονίας, ιδεασμός αυτοκτονίας, ψυχωσική διαταραχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψευδαισθήσεις, θυμός, συγχυτική κατάσταση, προσβολή πανικού, συναισθηματική αστάθεια/ διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διέγερση	Αυτοκτονία, διαταραχή προσωπικότητας, μη φυσιολογικές σκέψεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία, κεφαλαλγία	Σπασμοί, διαταραχή ισορροπίας, ζάλη, λήθαργος, τρόμος	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, μη φυσιολογικός συντονισμός/ αταξία, παραισθησία, διαταραχή στην προσοχή	Χορειοαθέτωση, δυσκινησία, υπερκινησία, διαταραχή της βάδισης
Οφθαλμικές διαταραχές			Διπλωπία, θάμβος όρασης	

<u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC)</u>	<u>Κατηγορία Συχνότητας</u>			
	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, έμετος, ναυτία		Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας	Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, έκζεμα, κνησμός	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκή αδυναμία, μυαλγία	Ραβδομυόλυση και αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Οξεία νεφρική κάκωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αδυναμία/κόπωση		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Κάκωση	

* Ο επιπολασμός είναι σημαντικά υψηλότερος σε Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με μη Ιάπωνες ασθενείς.

Σπάνιως έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας μετά τη χορήγηση λεβετιρακετάμης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά εμφανίστηκαν στην αρχή της θεραπείας (μέσα σε λίγες ημέρες έως λίγους μήνες) και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο κίνδυνος πρόκλησης ανορεξίας είναι υψηλότερος όταν η λεβετιρακετάμη συγχορηγείται με τοπιραμάτη.

Σε αρκετές περιπτώσεις αλωπεκίας παρατηρήθηκε αποκατάσταση της τριχοφυΐας μετά τη διακοπή της λεβετιρακετάμης.

Σε ορισμένα περιστατικά πανκυτταροπενίας εντοπίστηκε καταστολή του μυελού των οστών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εκατόν ενενήντα (190), συνολικά, ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως 4 ετών, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεβετιρακετάμη, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ανοικτές μελέτες παράτασης. Εξήντα από τους ασθενείς αυτούς, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την λεβετιρακετάμη, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συνολικά εξακόσιοι σαράντα πέντε (645) ασθενείς ηλικίας από 4-16 ετών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεβετιρακετάμη, σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ανοικτές μελέτες παράτασης, ενώ 233 από τους ασθενείς αυτούς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεβετιρακετάμη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Και στα δύο αυτά ηλικιακά εύρη, τα δεδομένα αυτά συμπληρώνονται από την εμπειρία με τη χρήση της λεβετιρακετάμης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Επιπλέον, 101 βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών εκτέθηκαν σε μία μετεγκριτική μελέτη της ασφάλειας. Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα για την ασφάλεια της λεβετιρακετάμης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών με επιληψία.

Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων της λεβετιρακετάμης είναι παρόμοιο ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα και ανεξάρτητα από την εγκεκριμένη ένδειξη επιληψίας. Τα αποτελέσματα ασφαλείας ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών σε παιδιατρικούς ασθενείς συνάδουν με το προφίλ ασφαλείας της λεβετιρακετάμης σε ενήλικες, εκτός από τις αντιδράσεις συμπεριφοράς και τις ψυχιατρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες ήταν συχνότερες σε παιδιά απ'ότι σε ενήλικες. Έμετος (πολύ συχνός, 11,2%), διέγερση (συχνή, 3,4%), διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης (συχνές, 2,1%), αστάθεια συναισθήματος (συχνή, 1,7%), επιθετικότητα (συχνή, 8,2%), μη φυσιολογική συμπεριφορά (συχνή, 5,6%), και λήθαργος (συχνός, 3,9%) αναφέρθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 16 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς άλλης ηλικίας ή σε σύγκριση με το συνολικό προφίλ ασφαλείας. Ευερεθιστότητα (πολύ συχνή, 11,7%) και μη φυσιολογικός συντονισμός (συχνός, 3,3%) αναφέρθηκαν συχνότερα στα βρέφη και στα παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 4 ετών, σε σύγκριση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες ή σε σύγκριση με το συνολικό προφίλ ασφαλείας.

Μια διπλή - τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με σχεδιασμό για την απόδειξη μη κατωτερότητας, αξιολόγησε τις δράσεις της λεβετιρακετάμης στη γνωσιακή και σε νευροψυχολογικές λειτουργίες, σε παιδιά ηλικίας 4 έως 16 ετών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η λεβετιρακετάμη δε διέφερε (δεν υστερούσε) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία των Παραμέτρων Προσοχής και Μνήμης, και στη δοκιμασία εκτίμησης της μνήμης (Memory Screen Composite), στον πληθυσμό που παρακολούθηθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο (per protocol population). Τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και τη συναισθηματική λειτουργία έδειξαν επιδείνωση στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με τη λεβετιρακετάμη στην παράμετρο της επιθετικής συμπεριφοράς που μετρήθηκε με τυποποιημένο και συστηματικό τρόπο με χρήση έγκυρου εργαλείου (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist, Κατάλογος Ελέγχου Παιδικής Συμπεριφοράς Achenbach). Εντούτοις, οι ασθενείς, που πήραν τη λεβετιρακετάμη σε μακροχρόνια ανοικτή μελέτη παρακολούθησης, δεν παρουσίασαν επιδείνωση, κατά μέσο όρο, στη συμπεριφορά τους και στη συναισθηματική τους λειτουργία. Συγκεκριμένα δεν επιδεινώθηκαν οι παράμετροι επιθετικής συμπεριφοράς σε σύγκριση με την έναρξη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενεέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με λεβετιρακετάμη παρατηρήθηκαν υπνηλία, διέγερση, επιθετικότητα, καταστολή του επιπέδου συνείδησης, καταστολή της αναπνοής και κόμα.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη λεβετιρακετάμη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι συμπτωματική και μπορεί να περιλαμβάνει αιμοδιύληση. Η αποτελεσματικότητα της εκχύλισης με αιμοκάθαρση στην απομάκρυνση της λεβετιρακετάμης είναι 60% και 74% για τον κύριο μεταβολίτη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX14.

Το δραστικό συστατικό λεβετιρακετάμη, είναι ένα πυρρολιδονικό παράγωγο (S-εναντιομερές του α-ethyl-2-oxo-pyrrolidine acetamide), το οποίο δεν έχει χημική σχέση με τις υπάρχουσες αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της λεβετιρακετάμης αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως. Πειράματα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι η λεβετιρακετάμη δε μεταβάλλει τα βασικά χαρακτηριστικά των κυττάρων και τη φυσιολογική νευροδιαβίβαση.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λεβετιρακετάμη επηρεάζει τα επίπεδα των ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) στο εσωτερικό των νευρώνων, μέσω μερικής αναστολής της ροής ιόντων ασβεστίου τύπου N- και ελαττώνοντας την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από ενδοκυτταρικά αποθέματα των νευρώνων. Επιπροσθέτως, αναστρέφει μερικώς την ελάττωση της ροής των ιόντων διευκολυνόμενη από τους υποδοχείς GABA και γλυκίνης, ελάττωση η οποία προκαλείται από τον ψευδάργυρο και τις β-καρμπολίνες. Περαιτέρω, η λεβετιρακετάμη έχει αποδειχθεί σε μελέτες *in vitro* ότι συνδέεται σε ειδική θέση δέσμευσης στον εγκεφαλικό ιστό των τρωκτικών. Αυτή η θέση δέσμευσης είναι η πρωτεΐνη 2A των συνοπτικών κυστιδίων η οποία πιστεύεται ότι συμμετέχει στη σύντηξη του κυστιδίου και στην εξωκτύτωση του νευροδιαβιβαστή. Η λεβετιρακετάμη και τα συγγενή ανάλογά του επιδεικνύουν μια κλιμακωτή συγγένεια δέσμευσης στην πρωτεΐνη 2A του συνοπτικού κυστιδίου, η οποία συσχετίζεται με την ισχύ της αντιεπιληπτικής προστασίας που αποδείχθηκε ότι παρέχουν σε ηχογενή μοντέλα επιληψίας σε ποντικούς. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η αλληλεπίδραση της λεβετιρακετάμης και της πρωτεΐνης 2A του συνοπτικού κυστιδίου συμβάλλει στον αντεπιληπτικό μηχανισμό δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λεβετιρακετάμη παρέχει προστασία κατά των σπασμών σε ευρύ φάσμα μοντέλων πειραματόζωων της εστιακής και της πρωτογενώς γενικευμένης επιληψίας χωρίς να έχει προσπασμοδική ενέργεια. Ο πρωτογενής μεταβολίτης είναι αδρανής. Στον άνθρωπο, το ευρύ φάσμα των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της λεβετιρακετάμης έχει επιβεβαιωθεί με δράση σε καταστάσεις τόσο εστιακής όσο και γενικευμένης επιληψίας (επιληπτοειδής εκφόρτιση/φωτοπαροξυσμική ανταπόκριση).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συμπληρωματική αγωγή στη θεραπεία των κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 4 ετών με επιληψία.

Σε ενήλικες, η αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης έχει τεκμηριωθεί με τρεις διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ημερήσια δοσολογία 1000 mg, 2000 mg ή 3000 mg, χορηγούμενη σε δύο ισόποσες δόσεις με συνολική διάρκεια θεραπείας μέχρι 18 εβδομάδες. Σε συνολική ανάλυση των δεδομένων το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη 50% ή μεγαλύτερη μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων εστιακής έναρξης σε σταθερή δόση (12/14 εβδομάδες), σε σχέση με την αρχική περίοδο, ήταν 27,7%, 31,6% και 41,3% αντίστοιχα για τους ασθενείς σε δόση 1000, 2000 ή 3000 mg λεβετιρακετάμης και 12,6% για ασθενείς σε εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 4-16 ετών), η αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης έχει τεκμηριωθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με τη συμμετοχή 198 ασθενών και με διάρκεια θεραπείας 14 εβδομάδων. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς έλαβαν λεβετιρακετάμη σε σταθερή δόση των 60 mg/kg/ημέρα (με χορήγηση δύο ισόποσων δόσεων).

Το 44,6% των ασθενών που έλαβαν λεβετιρακετάμη και το 19,6% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου είχαν 50% ή μεγαλύτερη μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων εστιακής έναρξης, σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. Με συνεχή μακρόχρονη θεραπεία το 11,4% των ασθενών παρουσίασαν πλήρη απαλλαγή των κρίσεων για τουλάχιστον 6 μήνες και το 7,2% για τουλάχιστον ένα χρόνο.

35 βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης εκτέθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, από τα οποία μόνο 13 ήταν ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών.

Μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ασθενείς ηλικίας από 16 ετών με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία.

Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης ως μονοθεραπεία τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή μελέτη, παράλληλων ομάδων, με σχεδιασμό μη κατωτερότητας σε σύγκριση με καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης (CR) σε 576 ασθενείς ηλικίας 16 ετών ή μεγαλύτερους με νεοδιαγνωσθείσα ή πρόσφατα διαγνωσθείσα επιληψία. Οι ασθενείς παρουσίαζαν αυτόκλητες εστιακές κρίσεις ή γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις μόνο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν καρβαμαζεπίνη CR 400 έως 1200 mg ανά ημέρα ή λεβετιρακετάμη 1000 έως 3000 mg ανά ημέρα, ενώ η διάρκεια θεραπείας ήταν έως 121 εβδομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση.

Πλήρης έλεγχος των κρίσεων για 6 μήνες επετεύχθη στο 73,0% των ασθενών που έλαβαν λεβετιρακετάμη και στο 72,8% των ασθενών που έλαβαν καρβαμαζεπίνη CR. Η προσαρμοσμένη απόλυτη διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν 0,2% (95% CI: -7.8 8.2). Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι κρίσεων για 12 μήνες (το 56,6% και το 58,5% των ασθενών που έλαβαν λεβετιρακετάμη και καρβαμαζεπίνη CR αντίστοιχα).

Σε μία μελέτη που αντικατοπτρίζει την κλινική πρακτική, τα συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα ήταν δυνατόν να αποσυρθούν σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη λεβετιρακετάμη χορηγούμενη ως συμπληρωματική θεραπεία (36 ενήλικες ασθενείς από σύνολο 69 ασθενών).

Συμπληρωματική αγωγή στη θεραπεία των μυοκλονικών κρίσεων σε ενήλικες και εφήβους από 12 ετών με Νεανική Μυοκλονική Επιληψία..

Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 16 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας από 12 ετών και άνω, που υπέφεραν από Ιδιοπαθή Γενικευμένη Επιληψία με μυοκλονικές κρίσεις ως απόρροια διαφορετικών συνδρόμων. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν διαγνωσθεί με νεανική μυοκλονική επιληψία. Σε αυτή τη μελέτη η λεβετιρακετάμη χορηγήθηκε σε δόση 3000 mg την ημέρα σε δύο διηρημένες ισόποσες δόσεις. Το 58,3% των ασθενών που έλαβαν λεβετιρακετάμη και το 23,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν τουλάχιστον 50% μείωση των ημερών ανά εβδομάδα με μυοκλονικές κρίσεις. Με συνεχή μακρόχρονη θεραπεία, το 28,6% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι μυοκλονικών κρίσεων για τουλάχιστον 6 μήνες και το 21,0% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι μυοκλονικών κρίσεων για τουλάχιστον 1 χρόνο.

Συμπληρωματική αγωγή στη θεραπεία των πρωτοπαθώς γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων σε ενήλικες και εφήβους από 12 ετών με Ιδιοπαθή Γενικευμένη Επιληψία

Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης τεκμηριώθηκε σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν ενήλικες, έφηβοι και ένας περιορισμένος αριθμός παιδιατρικών ασθενών που υπέφεραν από Ιδιοπαθή Γενικευμένη Επιληψία με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (PGTC) απόρροια διαφορετικών συνδρόμων (νεανική μυοκλονική επιληψία, νεανική επιληψία με αφαιρέσεις, αφαιρέσεις της παιδικής ηλικίας ή επιληψία με κρίσεις grand mal στην αφύπνιση). Σε αυτή τη μελέτη η δόση της λεβετιρακετάμης ήταν 3000 mg ανά ημέρα για ενήλικες και εφήβους ή 60 mg/kg ανά ημέρα για παιδιά χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις.

Το 72,2% των ασθενών που έλαβαν λεβετιρακετάμη και το 45,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν 50% ή μεγαλύτερη μείωση στη συχνότητα των πρωτοπαθώς γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων ανά εβδομάδα. Με συνεχή μακρόχρονη θεραπεία το 47,4% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι τονικοκλονικών κρίσεων για τουλάχιστον 6 μήνες και το 31,5% των ασθενών παρέμειναν για τουλάχιστον 1 χρόνο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της λεβετιρακετάμης έχει περιγραφεί έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Εφάπαξ δόση 1.500 mg λεβετιρακετάμης, αραιωμένη σε 100 ml ενός συμβατού διαλύτη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε 15 λεπτά, είναι βιοϊσοδύναμη με 1.500 mg λεβετιρακετάμης που ελήφθη από το στόμα σε μορφή τριών δισκίων των 500 mg.

Αξιολογήθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων μέχρι 4.000 mg, αραιωμένων σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 % με έγχυση που ολοκληρώθηκε σε 15 λεπτά, καθώς και δόσεων μέχρι 2500 mg αραιωμένων σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 % με έγχυση που ολοκληρώθηκε σε 5 λεπτά. Από την εικόνα φαρμακοκινητικής και ασφάλειας δεν προέκυψαν θέματα για την ασφάλεια αυτής της οδού χορήγησης.

Η λεβετιρακετάμη είναι ουσία πολύ ευδιάλυτη και διαπερατή. Το φαρμακοκινητικό προφίλ είναι γραμμικό με χαμηλή ενδο- και δι-ατομική διακύμανση. Δεν υπάρχει μεταβολή στην κάθαρση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Επιβεβαιώθηκε επίσης ότι η φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης, που

χορηγήθηκε επί 4 ημέρες με ενδοφλέβια έγχυση 1.500 mg την ημέρα σε δύο δόσεις, είναι ανεξάρτητη από το χρόνο.

Δεν υπάρχουν τεκμήρια για διακύμανση που να σχετίζεται με το φύλο, τη φυλή ή τον καρδιακό ρυθμό. Το φαρμακοκινητικό προφίλ είναι συγκρίσιμο μεταξύ υγιών εθελοντών και ασθενών με επιληψία.

Ενήλικες και έφηβοι

Κατανομή

Οι ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) που παρατηρήθηκαν σε 17 άτομα έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1.500 mg λεβετιρακετάμης χορηγούμενης με έγχυση σε 15 λεπτά ήταν $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (μέση αριθμητική τιμή \pm σταθερή απόκλιση).

Δεν υπάρχουν δεδομένα κατανομής στους ιστούς του ανθρώπου.

Τόσο η λεβετιρακετάμη όσο και ο κύριος μεταβολίτης της δε συνδέονται σε σημαντικό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ($< 10\%$).

Ο όγκος κατανομής της λεβετιρακετάμης είναι περίπου 0,5 μέχρι 0,7 l/kg, τιμή η οποία προσεγγίζει εκείνη του ολικού όγκου ύδατος του σώματος.

Βιομετασχηματισμός

Η λεβετιρακετάμη δε μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους. Η κύρια μεταβολική οδός (24% της δόσης) είναι η ενζυμική υδρόλυση της ομάδας του ακεταμιδίου. Η παραγωγή του κύριου μεταβολίτη ucb L057 δεν υποστηρίζεται από τις ισομορφές του ηπατικού κυτοχρώματος P₄₅₀. Η υδρόλυση της ομάδας του ακεταμιδίου ήταν μετρήσιμη σε πολλούς ιστούς, μεταξύ των οποίων τα κύτταρα του αίματος. Ο μεταβολίτης ucb L057 είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Ταυτοποιήθηκαν επίσης δύο ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες. Ο ένας προερχόταν από υδροξυλίωση του πυρρολιδονικού δακτυλίου (1,6% της δόσης) και ο άλλος από άνοιγμα πυρρολιδονικού δακτυλίου (0,9% της δόσης). Άλλα μη ταυτοποιηθέντα συστατικά αντιπροσώπευαν μόνο το 0,6% της δόσης.

In vivo, δε διαπιστώθηκε ενδομετατροπή της λεβετιρακετάμης ή του πρωτογενούς μεταβολίτη στα εναντιομερή τους.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η λεβετιρακετάμη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των κυριότερων ισόμορφων του ηπατικού κυτοχρώματος P₄₅₀ του ανθρώπου (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 1A2), της γλυκουρονυλτρανσφεράσης (UGT1A1 και UGT1A6), και της εποξεικής υδρολάσης. Επιπλέον, η λεβετιρακετάμη δεν επιδρά στην *in vitro* γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος.

Σε καλλιέργεια ανθρωπίνων ηπατοκυττάρων, η λεβετιρακετάμη είχε ελάχιστη ή μηδαμινή επίδραση στο CYP1A2, SULT1E1 ή UGT1A1. Η λεβετιρακετάμη έκανε ήπια επαγωγή του CYP2B6 και CYP3A4. Τα *in vitro* και τα *in vivo* δεδομένα για αλληλεπιδράσεις με από το στόμα αντισυλληπτικά, διγοξίνη και βαρφαρίνη, έδειξαν ότι δεν αναμένεται *in vivo* σημαντική επαγωγή ενζύμων. Επομένως η αλληλεπίδραση λεβετιρακετάμης με άλλα φάρμακα και αντιστρόφως δεν είναι πιθανή.

Αποβολή

Η ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα ενηλίκων ήταν 7 ± 1 ώρες και δε διέφερε ανάλογα με τη δόση, την οδό χορήγησης ή την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η μέση κάθαρση όλου του σώματος ήταν 0,96 ml/min/kg.

Η κυρία οδός απέκκρισης ήταν μέσω των ούρων και αντιπροσώπευε κατά μέσον όρο το 95% της δόσης (περίπου το 93% της δόσης απομακρύνθηκε μέσα σε 48 ώρες). Η απέκκριση μέσω των κοπράνων αντιπροσώπευε μόλις το 0,3% της δόσης. Η αθροιστική απέκκριση της λεβετιρακετάμης και του πρωτογενούς μεταβολίτη της στα ούρα τις πρώτες 48 ώρες αντιπροσώπευαν αντιστοίχως το 66% και το 24% της δόσης.

Η νεφρική κάθαρση της λεβετιρακετάμης και του ucb L057 είναι αντιστοίχως 0,6 και 4,2 ml/min/kg, υποδηλώνοντας ότι η λεβετιρακετάμη απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση και συνακόλουθη σωληναριακή επαναπορρόφηση και ότι ο κύριος μεταβολίτης αποβάλλεται επίσης με ενεργητική σωληναριακή απέκκριση επιπροσθέτως της σπειραματικής διήθησης. Η αποβολή της λεβετιρακετάμης σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης.

Ηλικιωμένα άτομα

Στους ηλικιωμένους η ημιπερίοδος ζωής αυξάνεται κατά 40% περίπου (10-11 ώρες). Αυτή η αύξηση σχετίζεται με την κάμψη της νεφρικής λειτουργίας σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαινομενική κάθαρση τόσο της λεβετιρακετάμης όσο και του κύριου μεταβολίτη της από τον οργανισμό σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Γι' αυτό συνιστάται προσαρμογή της ημερήσιας δόσης συντήρησης της λεβετιρακετάμης, με βάση την κάθαρση κρεατινίνης σε ασθενείς με μέτριου βαθμού και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ενήλικους ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφροπάθειας με ανουρία η ημιπερίοδος ζωής ήταν περίπου 25 και 3,1 ώρες στην περίοδο μεταξύ συνεδριών αιμοδιύλησης και κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, αντίστοιχα.

Το κλάσμα λεβετιρακετάμη που αφαιρέθηκε στη διάρκεια μιας τυπικής 4ωρης συνεδρίας αιμοδιύλησης ήταν 51%.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια και μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή της κάθαρσης λεβετιρακετάμης. Στα περισσότερα άτομα με βαριά ηπατική ανεπάρκεια, η κάθαρση της λεβετιρακετάμης ελαττώθηκε κατά >50% λόγω συνυπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά (4-12 ετών)

Η φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, δεν έχει μελετηθεί. Βάσει όμως των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της λεβετιρακετάμης, της φαρμακοκινητικής σε ενηλίκους έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση και της φαρμακοκινητικής σε παιδιά έπειτα από του στόματος χορήγηση, η έκθεση (AUC) της λεβετιρακετάμης αναμένεται να είναι παρόμοια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 μέχρι 12 ετών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και μετά την από του στόματος χορήγηση.

Η ημιπερίοδος ζωής της λεβετιρακετάμης σε επιληπτικά παιδιά (6 μέχρι 12 ετών) ήταν 6,0 ώρες έπειτα από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση (20 mg/kg). Η φαινομενική κάθαρση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ήταν κατά περίπου 30% μεγαλύτερη από ότι σε επιληπτικούς ενήλικες.

Η λεβετιρακετάμη απορροφάται γρήγορα έπειτα από χορήγηση επανειλημμένων δόσεων από το στόμα (20 μέχρι 60 mg/kg/ημέρα) σε παιδιά με επιληψία (4 μέχρι 12 ετών). Ανώτατα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 0,5 μέχρι 1 ώρα έπειτα από τη λήψη. Διαπιστώθηκε γραμμική και δοσοεξαρτώμενη αύξηση των ανώτατων συγκεντρώσεων πλάσματος και της περιοχής κάτω από την καμπύλη. Η ημιπερίοδος αποβολής ήταν περίπου 5 ώρες. Η φαινομενική κάθαρση από τον οργανισμό ήταν 1,1 ml/min/kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και καρκινογενετικής ικανότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά εμφανίστηκαν στον αρουραίο και σε μικρότερο βαθμό στο ποντίκι, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο και με ενδεχόμενη σημασία για την κλινική χρήση, ήταν ηπατικές μεταβολές που δείχνουν μία απόκριση προσαρμογής του οργάνου όπως αυξημένο βάρος και κεντρολοβιώδης υπερτροφία, λιπώδης διήθηση και αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο πλάσμα.

Όταν στους γονείς και τη γενιά F1 αρουραίων χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 1800 mg/kg/ημέρα (6πλάσιο της Ανώτατης Συνιστώμενης Δόσης για τον Άνθρωπο με την έκθεση εκφρασμένη ως mg/m²) δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην γονιμότητα αρρένων ή θηλέων και την αναπαραγωγική ικανότητα.

Δύο μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-κυημάτων (embryo-foetal development, EFD) διεξήχθησαν σε αρουραίους με δόσεις 400, 1200 και 3600 mg/kg/ημέρα. Στη δόση των 3600 mg/kg/ημέρα, σε μία μόνο από τις 2 μελέτες EFD παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση στο βάρος του εμβρύου, που συσχετιζόταν με οριακή αύξηση στις σκελετικές διακυμάνσεις/ ήπιες ανωμαλίες. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη θνησιμότητα του εμβρύου και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσμορφιών. Το επίπεδο NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Επίπεδο Όπου Δεν Παρατηρείται Ανεπιθύμητη Ενέργεια) ήταν 3600 mg/kg/ημέρα για τους κυοφορούντες θηλυκούς αρουραίους (12πλάσιο της ανώτατης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο σε mg/m²) και 1200 mg/kg/ημέρα για τα έμβρυα.

Τέσσερις μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος διεξήχθησαν σε κουνέλια, καλύπτοντας δόσεις 200, 600, 800, 1200 και 1800 mg/kg/ημέρα. Το δοσολογικό επίπεδο των 1800 mg/kg/ημέρα οδήγησε σε έντονη τοξικότητα στη μητέρα και μείωση του βάρους του εμβρύου, που συσχετιζόταν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρύων με καρδιαγγειακές/ σκελετικές ανωμαλίες. Η NOAEL ήταν <200 mg/kg/ημέρα για τη μητέρα και 200 mg/kg/ημέρα για τα έμβρυα (που ισούται με την ανώτατη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε mg/m²).

Διεξήχθη μελέτη περί- και μετα-γενετικής ανάπτυξης σε αρουραίους με δόσεις λεβετιρακετάμης 70, 350 και 1800 mg/kg/ημέρα. Η NOAEL ήταν ≥ 1800 mg/kg/ημέρα για τα F0 θηλυκά, και για την επιβίωση, την αύξηση και ανάπτυξη του F1 απογόνου μέχρι τον απογαλακτισμό, (6πλάσιο της ανώτατης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο σε mg/m²).

Μελέτες σε νεογέννητους και νεαρούς αρουραίους και σκύλους έδειξαν ότι δε διαπιστώθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις του φαρμάκου σε κανένα από τα τυποποιημένα τελικά σημεία σε μελέτες ανάπτυξης ή ωρίμανσης, σε δόσεις μέχρι 1800 mg/kg/ημέρα (6 -17πλάσιο της ανώτατης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο σε mg/m²).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό νάτριο τριυδρικό
Οξικό οξύ παγόμορφο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Οι χημικές και φυσικές συνθήκες σταθερότητας κατά τη χρήση του αραιωμένου προϊόντος που φυλάσσεται σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) έχουν αποδειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C και στους 2-8°C. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσεως αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 5 ml που κλείνει με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτύλιο και σφραγισμένο καπάκι από αλουμίνιο (flip-off).

Κάθε κουτί από χαρτόνι περιέχει 10 ή 25 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Βλέπε τον παρακάτω πίνακα για την συνιστώμενη προετοιμασία και διαδικασία χορήγησης του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Levetiracetam Hospira, ώστε να ενεθεί ολική ημερήσια δόση 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ή 3.000 mg σε δύο διηρημένες δόσεις.

Προετοιμασία και χορήγηση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Levetiracetam Hospira.

Δόση	Όγκος πυκνού διαλύματος	Όγκος διαλύτη	Χρόνος έγχυσης	Συχνότητα χορήγησης	Ολική ημερήσια δόση
250 mg	2,5 ml (μισό φιαλίδιο 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	500 mg/ημέρα
500 mg	5 ml (ένα φιαλίδιο 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	1.000 mg/ημέρα
1.000 mg	10 ml (δύο φιαλίδια 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	2.000 mg/ημέρα
1.500 mg	15 ml (τρία φιαλίδια 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	3.000 mg/ημέρα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μιας μόνο χρήσης, κάθε υπόλοιπο μη χρησιμοποιούμενου διαλύματος πρέπει να απορριφθεί.

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση λεβητιρακετάμης βρέθηκε φυσικώς συμβατό και χημικώς σταθερό όταν αναμιγνύεται με τους παρακάτω διαλύτες:

- Ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Ενέσιμο διάλυμα lactated Ringer's
- Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)

Φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει σωματίδια ύλης ή παρουσιάζει αλλοίωση χρώματος δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK, Limited
Horizon Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιανουαρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή, υπεύθυνου για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ. Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους –κινδύνου ή ως αποτέλεσμα επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 10 ή 25 ΦΙΑΛΙΔΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λεβετιρακετάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 500 mg/5ml λεβετιρακετάμης.
Κάθε ml περιέχει 100 mg λεβετιρακετάμη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Άλλα συστατικά περιλαμβάνουν: οξικό νάτριο τριυδρικό, οξικό οξύ παγόμορφο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ
για ενέσιμο. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

500 mg/ 5 ml

10 φιαλίδια

25 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση
Αραιώστε πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την αραίωση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited
Hurley, SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 5ML

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
λεβετιρακετάμη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την αραίωση.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 mg/5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

λεβετιρακετάμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν σας παρουσιαστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό συμπεριλαμβάνει κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Levetiracetam Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Levetiracetam Hospira
3. Πώς να πάρετε το Levetiracetam Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Levetiracetam Hospira
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Levetiracetam Hospira και ποια είναι η χρήση του

Η λεβετιρακετάμη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο (φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των κρίσεων επιληψίας).

Το Levetiracetam Hospira χρησιμοποιείται:

- ως μόνο φάρμακο σε ενήλικες και εφήβους από 16 ετών με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία, για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου επιληψίας. Η επιληψία είναι μία πάθηση στην οποία οι ασθενείς εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις). Η λεβετιρακετάμη χρησιμοποιείται για τον τύπο εκείνο της επιληψίας στον οποίο οι επιληπτικές κρίσεις αρχικά προσβάλλουν μόνο μία πλευρά του εγκεφάλου, αλλά, μετέπειτα, μπορεί να επεκταθούν σε μεγαλύτερες περιοχές και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου (επιληπτική κρίση εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση). Η λεβετιρακετάμη σας χορηγήθηκε από το γιατρό σας για τη μείωση του αριθμού των επιληπτικών κρίσεων.
- συμπληρωματικά με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη θεραπεία:
 - των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 4 ετών
 - στη θεραπεία των μυοκλονικών κρίσεων (βραχείες, σπασμωδικές ακούσιες κινήσεις ενός μυός ή μίας ομάδας μυών) σε ενήλικες και εφήβους από 12 ετών με νεανική μυοκλονική επιληψία.
 - στη θεραπεία των πρωτοπαθώς γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων (σοβαρές κρίσεις στις οποίες περιλαμβάνεται η απώλεια συνείδησης) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (ο τύπος της επιληψίας που πιστεύεται ότι έχει γενετικά αίτια).

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Levetiracetam Hospira είναι μια εναλλακτική μορφή για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση του αντιεπιληπτικού λεβετιρακετάμης από το στόμα δεν είναι προσωρινά δυνατή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Levetiracetam Hospira

Μην πάρετε το Levetiracetam Hospira

- Αν είστε αλλεργικοί στη λεβετιρακετάμη, στα πυρρολιδονικά παράγωγα ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Levetiracetam Hospira:

- Εάν υποφέρετε από πάθηση νεφρών, ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν η δόση σας πρέπει να προσαρμοστεί κατάλληλα.
- Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε επιβράδυνση στην αύξηση του παιδιού σας ή οποιαδήποτε ξαφνική επιτάχυνση της εφηβείας, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στο γιατρό σας.
- Ένας μικρός αριθμός ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά όπως το Levetiracetam Hospira εμφάνισαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Αν έχετε συμπτώματα κατάθλιψης και/ή ιδεασμού αυτοκτονίας, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

- Το Levetiracetam Hospira δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 ετών ως μόνο φάρμακο (μονοθεραπεία).

Άλλα φάρμακα και Levetiracetam Hospira

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δε σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Μην πάρετε πολυαιθυλενογλυκόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται ως καθαρτικό) για μία ώρα πριν και μία ώρα μετά τη λήψη της λεβετιρακετάμης διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δράσης της.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Levetiracetam Hospira μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν, μετά από προσεκτική αξιολόγηση, κριθεί αναγκαίο από τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να διακόπτετε τη θεραπεία σας χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο παιδί σας που δεν έχει γεννηθεί ακόμα. Δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Levetiracetam Hospira μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές, διότι μπορεί να σας προκαλέσει υπνηλία. Αυτό είναι πιθανότερο στην αρχή της θεραπείας ή έπειτα από αύξηση της δόσης. Δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές έως ότου επιβεβαιωθεί ότι η ικανότητα σας να πραγματοποιείτε τέτοιες δραστηριότητες δεν επηρεάζεται.

Το Levetiracetam Hospira περιέχει νάτριο

Μία μέγιστη εφάπαξ δόση πυκνού διαλύματος Levetiracetam Hospira περιέχει 2,5 mmol (ή 57 mg) νάτριο (0,8 mmol (ή 19 mg) νάτριο ανά φιαλίδιο). Να λαμβάνεται υπόψη εάν βρίσκεστε υπό δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης αλατιού.

3. Πώς δίνεται το Levetiracetam Hospira

Το Levetiracetam Hospira θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσηλεύτρια, ως ενδοφλέβια έγχυση. Το Levetiracetam Hospira πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα, πρωί και βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Η ενδοφλέβια σύνθεση είναι μία εναλλακτική λύση στη χορήγηση από το στόμα. Μπορείτε να μεταβείτε από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή το πόσιμο διάλυμα στο ενδοφλέβιο σκεύασμα και το αντίστροφο απευθείας, χωρίς προσαρμογή της δόσης. Πρέπει όμως να διατηρηθεί η ολική ημερήσια δόση και η συχνότητα χορήγησης.

Μονοθεραπεία

Δόση σε ενήλικες και εφήβους (από 16 ετών):

Γενική δόση: μεταξύ 1.000 mg και 3.000 mg ημερησίως.

Όταν αρχίσετε να παίρνετε για πρώτη φορά Levetiracetam Hospira, ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει μια **χαμηλότερη δόση** για τις 2 εβδομάδες που θα προηγηθούν της χαμηλότερης γενικής δόσης.

Συμπληρωματική θεραπεία

Δόση σε ενήλικες και εφήβους (12 μέχρι 17 ετών) με σωματικό βάρος 50 kg και άνω:

Γενική δόση: μεταξύ 1.000 mg και 3.000 mg ημερησίως.

Δόση σε παιδιά (4 μέχρι 11 ετών) και εφήβους (12 μέχρι 17 ετών) με σωματικό βάρος κάτω από 50 kg:

Γενική δόση: μεταξύ 20 mg/kg σωματικού βάρους και 60 mg/kg σωματικού βάρους κάθε ημέρα

Τρόπος και οδός χορήγησης:

Το Levetiracetam Hospira προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Η συνιστώμενη δόση πρέπει να αραιώνεται σε τουλάχιστον 100 ml ενός συμβατού διαλύτη και να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 15 λεπτά.

Για τους γιατρούς και τις νοσηλεύτριες πιο λεπτομερείς οδηγίες για την σωστή χρήση του Levetiracetam Hospira παρέχονται στο τμήμα 6.

Διάρκεια της θεραπείας:

- Δεν υπάρχει εμπειρία με χορήγηση ενδοφλέβιας λεβετιρακετάμης για περίοδο μεγαλύτερη των 4 ημερών.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Levetiracetam Hospira:

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, το Levetiracetam Hospira πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία για να αποφευχθεί η επιδείνωση των κρίσεων. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει η θεραπεία σας με το Levetiracetam Hospira, θα σας δώσει οδηγίες για την βαθμιαία διακοπή του Levetiracetam Hospira.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου, εάν εμφανίσετε:

- αδυναμία, τάση λιποθυμίας ή ζάλη ή δυσκολία στην αναπνοή, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής (αναφυλακτικής) αντίδρασης
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του φάρυγγα (οίδημα του Quincke)
- γριπώδη συμπτώματα και εξάνθημα στο πρόσωπο που ακολουθείται από εκτεταμένο εξάνθημα με υψηλό πυρετό, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος και αυξημένο αριθμό ενός τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και διογκωμένους λεμφαδένες (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα [DRESS])
- συμπτώματα όπως χαμηλός όγκος ούρων, κούραση, ναυτία, έμετος, σύγχυση και οίδημα των ποδιών, των αστραγάλων ή των κάτω άκρων, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα ξαφνικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας
- δερματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και να πάρει τη μορφή μικρών στοχοειδών αλλοιώσεων (κεντρικές σκούρες κηλίδες περικλειόμενες από μία πιο χλωμή περιοχή με ένα σκούρο δακτύλιο γύρω από το περίγραμμα) (*πολύμορφο ερύθημα*)
- εκτεταμένο εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, ειδικά γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (*σύνδρομο Stevens-Johnson*)
- μια πιο σοβαρή μορφή εξανθήματος που προκαλεί απολέπιση του δέρματος σε περισσότερο από το 30% της σωματικής επιφάνειας (*τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)
- σημεία σοβαρών νοητικών αλλαγών ή εάν κάποιος γύρω σας παρατηρήσει σημεία σύγχυσης, υπνηλία (νύστα), αμνησία (απώλεια μνήμης), επηρεασμένη μνήμη (αφηρημάδα), μη φυσιολογική συμπεριφορά ή άλλα νευρολογικά σημεία όπως ακούσιες ή μη ελεγχόμενες κινήσεις. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, υπνηλία (νύστα), πονοκέφαλος, κόπωση και ζάλη. Στην αρχή της θεραπείας ή με την αύξηση της δόσης, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η νύστα, η κόπωση και η ζάλη μπορεί να είναι συνηθέστερες. Οι ενέργειες αυτές θα πρέπει να ελαττώνονται με την πάροδο του χρόνου.

Πολύ συχνές (μπορεί να προσβάλλουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ρινοφαρυγγίτιδα (λοιμωξη στη μύτη ή στο λαιμό)
- υπνηλία (νύστα), πονοκέφαλος.

Συχνές (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ανορεξία (απώλεια όρεξης),
- κατάθλιψη, εχθρική ή επιθετικότητα, άγχος, υπνηλία, νευρική ή ευερεθιστότητα,
- σπασμοί, διαταραχή της ισορροπίας, ζάλη (αίσθηση αστάθειας), λήθαργος (έλλειψη ενέργειας και ενθουσιασμού), τρόμος (ακούσιο τρέμουλο),
- ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής),
- βήχας,
- κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη), έμετος, ναυτία
- εξάνθημα,
- αδυναμία/κόπωση (κούραση)

Όχι συχνές (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων,
- μείωση του βάρους, αύξηση του βάρους,
- απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας, ψυχική διαταραχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψευδαίσθηση, θυμός σύγχυση, προσβολή πανικού, συναισθηματική αστάθεια/ διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διέγερση,
- αμνησία (απώλεια μνήμης), επιβάρυνση της μνήμης (αμνησία), μη φυσιολογικός συντονισμός/ αταξία (επιβάρυνση του συντονισμού των κινήσεων), παραισθησία (μυρμήγκιασμα), διαταραχή της προσοχής (απώλεια της συγκέντρωσης),
- διπλωπία (διπλή όραση), θαμπή όραση,
- αυξημένες/ μη φυσιολογικές τιμές στα αποτελέσματα μίας εξέτασης ηπατικής λειτουργίας,
- απώλεια τριχωτού, έκζεμα, κνησμός,
- μυϊκή αδυναμία, μυαλγία (μυϊκός πόνος),
- κάκωση

Σπάνιες (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- λοίμωξη,
- μειωμένος αριθμός όλων των τύπων αιμοσφαιρίων,
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (DRESS, αναφυλακτική αντίδραση [σοβαρή και σημαντική αλλεργική αντίδραση], οίδημα του Quincke [πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού]),
- μειωμένη συγκέντρωση νατρίου στο αίμα,
- αυτοκτονία, διαταραχές της προσωπικότητας (προβλήματα συμπεριφοράς), μη φυσιολογική σκέψη (βραδύτητα σκέψης, αδυναμία συγκέντρωσης),
- ανεξέλεγκτοι μυϊκοί σπασμοί, που προσβάλλουν την κεφαλή, τον κορμό και τα άκρα, δυσκολία ελέγχου των κινήσεων, υπερκινησία (υπερδραστηριότητα),
- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος)
- ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα,
- ξαφνική μείωση της νεφρικής λειτουργίας,
- δερματικό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και παίρνει τη μορφή στοχοειδών αλλοιώσεων (κηλίδες με σκουρόχρωμο κέντρο και ωχρή περιφέρεια, η οποία περιβάλλεται από ένα σκουρόχρωμο δακτύλιο) (πολύμορφο ερύθημα), εκτεταμένο εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, ειδικά γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson) και μια πιο σοβαρή μορφή που προκαλεί απολέπιση του δέρματος σε περισσότερο από το 30% της σωματικής επιφάνειας (τοξική επιδερμική νεκρόλυση),

- ραβδομύλωση (διάσπαση του μυϊκού ιστού) και συσχετιζόμενη αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος. Ο επιπολασμός είναι σημαντικά υψηλότερος σε Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με μη Ιάπωνες ασθενείς,
- Χωλότητα ή δυσκολία στο περπάτημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Levetiracetam Hospira

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία μέρα του μήνα που αναφέρεται.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Levetiracetam Hospira

- Η δραστική ουσία είναι η λεβετιρακετάμη. Κάθε ml περιέχει 100 mg λεβετιρακετάμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: οξικό νάτριο τριυδρικό, οξικό οξύ παγόμορφο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Levetiracetam Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Levetiracetam Hospira πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

Το Levetiracetam Hospira πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι που περιέχει 10 ή 25 φιαλίδια των 5 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Hospira UK, Limited
Horizon Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

България / Ελλάδα / Malta / România /
United Kingdom
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

France
Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {Μήνας/ΕΕΕΕ}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για το σωστό τρόπο χρήσης του Levetiracetam Hospira παρέχονται στο κεφάλαιο 3.

Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος Levetiracetam Hospira περιέχει 500 mg λεβετιρακετάμη (5 ml πυκνού διαλύματος των 100 mg/ml). Βλέπε τον παρακάτω πίνακα για τη συνιστώμενη προετοιμασία και διαδικασία χορήγησης του πυκνού διαλύματος Levetiracetam Hospira, ώστε να ενεθεί ολική ημερήσια δόση 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ή 3.000 mg σε δύο διηρημένες δόσεις.

Προετοιμασία και χορήγηση του πυκνού διαλύματος Levetiracetam Hospira.

Δόση	Όγκος πυκνού διαλύματος	Όγκος διαλύτη	Χρόνος έγχυσης	Συχνότητα χορήγησης	Ολική ημερήσια δόση
250 mg	2.5 ml (μισό φιαλίδιο 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	500 mg/ημέρα
500 mg	5 ml (ένα φιαλίδιο 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	1.000 mg/ημέρα
1.000 mg	10 ml (δύο φιαλίδια 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	2.000 mg/ημέρα
1.500 mg	15 ml (τρία φιαλίδια 5 ml)	100 ml	15 λεπτά	2 φορές/ημέρα	3.000 mg/ημέρα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι μιας μόνο χρήσης, κάθε υπόλοιπο μη χρησιμοποιούμενου διαλύματος πρέπει να απορριφθεί.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση:

Οι χημικές και φυσικές συνθήκες σταθερότητας κατά τη χρήση του αραιωμένου προϊόντος που φυλάσσεται σε σάκους πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) έχουν αποδειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C και στους 2-8 °C. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσεως αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

Το πυκνό διάλυμα Levetiracetam Hospira βρέθηκε φυσικώς συμβατό και χημικώς σταθερό όταν αναμιγνύεται με τους παρακάτω διαλύτες:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Ενέσιμο διάλυμα lactated Ringer's
- Ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)