

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam SUN 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Всеки флакон 5 ml съдържа 500 mg леветирацетам.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 19 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра, безцветна, течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam SUN е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam SUN е показана за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст 4 и повече години с епилепсия
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на възраст 12 или повече години с идиопатична генерализирана епилепсия

Levetiracetam SUN концентрат е алтернатива за пациентите когато пероралното приложение е временно невъзможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с леветирацетам може да започне както с интравенозно, така и с перорално приложение.

Преминаването от перорално към интравенозно приложение се извършва директно, без титриране. Общата дневна доза и честотата на приложение трябва да се запази.

Парциални пристъпи

Препоръчителната доза за монотерапия (от 16 години нагоре) и допълващо лечение е същата като посочената по-долу.

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 години) с тегло 50 kg или повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде започната от първия ден на лечението. Въпреки това, може да се започне с по-ниска начална доза от 250 mg два пъти дневно според преценката на лекаря относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи до 1 500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 4 години и повече

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Продължителност на лечението

Няма опит от интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (вж. по-долу “Бъбречно увреждане”).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLCr). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CLCr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

$$\text{CLCr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 при жени)}$$

Като CLCr се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLCr (ml/min)}}{1,73}$$

BSA пациент (m²)

Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс ₂ (ml/min/1,73 m)	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50 - 79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30 - 49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа (1)	--	500 до 1 000 mg веднъж дневно (2)

(1) През първия ден на лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

(2) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

При деца с бъбречни увреждания, дозата леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънсът на леветирацетам е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

CL_{Cr} в ml/min/1,73 m² е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm) } \times k_s}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,55$ при деца под 13 години и девойки; $k_s = 0,7$ при юноши от мъжки пол.

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m ²)	Доза и честота на дозиране
		Деца над 4 години и юноши с тегло под 50 kg
Нормална функция	≥ 80	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност провеждащи диализа	--	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно (1) (2)

(1) Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

(2) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m² се препоръчва 50 % намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Монотерапия

Безопасността и ефективността на Levetiracetam SUN при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.

Няма налични данни.

Юноши (16 и 17 години), които тежат 50 kg или повече, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация с новодиагностицирана епилепсия.

Моля, вижте горния раздел за *възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.*

Допълващо лечение при деца на възраст от 4 до 11 години и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg два пъти дневно. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за *възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече* при всички показания.

Препоръчителна дозировка при деца и юноши

Тегло	Начална доза	Максимална доза
	10 mg/kg два пъти дневно	30 mg/kg два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg ⁽¹⁾	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с перорален разтвор

⁽²⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg телесно тегло е като тази при възрастни

Допълващо лечение при кърмачета и деца под 4-годишна възраст

Не е установена безопасността и ефикасността на Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор при деца под 4 години.

Наличните в момента данни са представени в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировката.

Начин на приложение

Levetiracetam SUN концентрат се прилага само интравенозно, като определената доза трябва да се разрежда в минимум 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пирилодинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност, като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

Кръвна картина

Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (точка 4.8).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например се съобщава за липса на ефикасност или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

Удължаване на QT интервала в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Помощни вещества

Максималната единична доза от лекарствения продукт съдържа 2,5 mmol (57 mg) натрий (0,8 mmol (или 19 mg) на флакон). Това трябва да се вземе в предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни, преди пускане в продажба показват, че леветирацетам не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотрижин, габапентин, примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не влияят върху фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, приемащи до 60 mg/kg/дневно леветирацетам.

Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и

прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Алкохол

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от основните вродени малформации. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с леветирацетам *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие. Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини

докато не установят, че възможността им за това не се е повлияла.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Табулиран списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани от клиничните проучвания (възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) и от опита в периода след пускане на пазара, са изброени в следната таблица, групирани по системно-органни класове и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност и честотата им е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			инфекции	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теглото, повишаване на теглото	хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние,	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство**

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
		нервност/ раздразнителност	поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/ промени в настроението, тревожност		
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром*	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
Сърдечни нарушения				Удължен QT-интервал в електрокардиограмата	
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u>		кашлица			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>				
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване		

* Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при пациенти от неяпонски произход.

** По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на развитие на обесивно-компулсивни разстройства (obsessive-compulsive disorders, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам.

При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаи на енцефалопатия обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет - комбиниран скор за изследване на паметта в предварително определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL – *Achenbach* въпросник за детско поведение).

Въпреки това пациентите, приемали леветирацетам по време на продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на леветирацетам.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични лекарства, други антиепилептични лекарства,

АТС код: N03AX14.

Активното вещество - леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически без връзка със съществуващите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания показват, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично намалява редуцията в потока в ГАВА- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва в везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен. При хора активността по отношение, както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца възрастна 4 и повече години с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване, пациентите получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

В плацебоконтролирани клинични проучвания, с експозиция са били 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно-групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

В проучване, отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента от 69).

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с grand mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали били свободни от тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил е определен след орална употреба. Единична доза от 1 500 mg леветирацетам, разтворен в 100 ml съвместим разтворител и приложен интравенозно като

15- минутна инфузия е биоеквивалентен на 1 500 mg леветирацетам след перорално приложение, приложени като 3 таблетки по 500 mg.

Изследвано е интравенозното приложение на доза от 4 000 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 15 минути и доза от 2500 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 5 минути. Фармакокинетичният профил и профилът на безопасност не показват рискове за безопасността.

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и разпределение. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Времево независимия фармакокинетичен профил на леветирацетам е потвърден и след 1 500 mg интравенозна инфузия, прилагана два пъти дневно за 4 дни.

Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадния ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Възрастни и юноши

Разпределение

Пиковата плазмена концентрация (C_{max}) наблюдавана при 17 индивида след еднократно приложение на 1 500 mg влята за 15 минути е $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ (средна аритметична стойност \pm стандартното отклонение).

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *ucb L057*, не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролитоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите неидентифицирани компоненти са само 0,6% от дозата.

In vivo не е установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro, леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е $0,96 \text{ ml/min/kg}$.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3% от дозата.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66% и 24% през първите 48 часа.

Реналният клирънс на леветирацетам и *ucb L057* е съответно $0,6$ и $4,2 \text{ ml/min/kg}$ и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

Не е проучена фармакокинетиката при педиатрични пациенти след интравенозно приложение. Въпреки това, въз основа на фармакокинетичните свойства на леветирацетам, фармакокинетиката при възрастни след интравенозно приложение и при деца след перорално приложение, експозицията (AUC) на леветирацетам се очаква да бъде подобна при педиатрични пациенти на възраст 4 – 12 години след интравенозно и перорално приложение.

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат $0,5$ до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Полуживотът е около 5 часа.

Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания върху ембрио-феталното развитие (ЕФР) при плъхове с 400, 1200 и 3600 mg/kg/ден. При 3600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания върху ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1200 и 1800 mg/kg/ден. Доза от 1800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Проучване върху пери- и постнаталното развитие е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лекарствения продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на този, който го използва и обикновено са в границите на 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането се извършва на контролирано място с валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт – вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Levetiracetam SUN е опакован в безцветен цилиндричен стъклен флакон (клас I) с 20 mm сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с бял флип-горната алуминиева капачка. Всяка картонена опаковка съдържа 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Вижте Таблица 1 за препоръчвания начин за приготвяне и приложение на Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1 Приготвяне и приложение на Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор

Доза	Използваем обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1 000 mg/ден
1 000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2 000 mg/ден
1 500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3 000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесването му със следните разтворители, за минимум 24 часа при смесването му с разтворителите по-долу, съхраняван в PVC сакове при контролирана температура от 15-25°C.

Разтворители:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор

Продукт с видими частици или промяна на цвета не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/741/001

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 Декември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 14 ноември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН(НИ), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партиди

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
NL-2132 JH Hoofddorp
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam SUN 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
леветирацета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 500 mg/ 5 ml леветирацетам.
Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, натриев хлорид, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

500 mg/5 ml

10 флакона концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте веднага след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/741/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Levetiracetam SUN 100 mg/ml стерилен концентрат
леветирацетам

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Използвайте веднага след разреждане.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg/5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Levetiracetam SUN 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Леветирацетам (Levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Levetiracetam SUN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam SUN
3. Как да приемате Levetiracetam SUN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam SUN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levetiracetam SUN и за какво се използва

Levetiracetam е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Levetiracetam SUN се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е състояние, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при вид епилепсия, при които първоначално се засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп с или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- заедно с други антиепилептични лекарства (допълваща терапия) за лечение на:
 - парциални пристъпи с или без генерализация при възрастни, юноши и деца на възраст 4 и повече години
 - миоклонични пристъпи (кратки, подобни на шок спазми на мускул или група мускули) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (вид епилепсия, за който се приема, че има генетична причина).

Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор е алтернатива за пациентите когато приложението на перорална форма на антиепилептичното лекарство levetiracetam е временно невъзможно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam SUN

Не приемайте Levetiracetam SUN

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиролидинови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levetiracetam SUN

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашия лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или ако настъпи неочаквано развитие на пубертет при Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Levetiracetam SUN са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за извършване на самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.
-

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Levetiracetam SUN, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Levetiracetam SUN не е показана при деца и юноши под 16 години за самостоятелно лечение (монотерапия)

Други лекарства и Levetiracetam SUN

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Levetiracetam SUN може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като тя може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се

установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Levetiracetam SUN съдържа натрий

Максималната еднократна доза Levetiracetam SUN концентрат съдържа 2,5 mmol (или 57 mg) натрий (0,8 mmol (19 mg) натрий на флакон). Това трябва да се вземе в предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да приемате Levetiracetam SUN

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи Levetiracetam SUN интравенозна инфузия. Levetiracetam SUN трябва да се прилага два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Интравенозната форма е алтернатива на формата за пероралното приложение. Можете да преминете от едната към другата форма или обратно без промяна на дозата. Общата дневна доза и честотата на приложение ще останат същите.

Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 години) с тегло 50 kg или повече:

Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam SUN, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.

Препоръчителна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.

Дозировка при деца (4 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с тегло под 50 kg:

Препоръчителна доза: между 20 mg на kg телесно тегло и 60 mg на kg телесно тегло всеки ден.

Начин на приложение и път/ища на въвеждане:

Levetiracetam SUN е за интравенозна употреба.

Препоръчителната доза трябва да се разрежда в най-малко 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия. По-детайлна информация за лекари и медицински сестри относно правилната употреба на Levetiracetam SUN е приложена в точка 6.

Продължителност на лечението:

Няма опит за интравенозното приложение на леветирацетам за период, по-продължителен от 4 дни.

Ако сте спрели приема на Levetiracetam SUN:

При спиране на лечението, Levetiracetam SUN трябва да се прекъсва постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Levetiracetam SUN, той / тя ще Ви обясни как постепенно да спрете Levetiracetam SUN.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за прималяване или замайване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипopodobни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS]).
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замайност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замайност може да са по-чести. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, , враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замайност (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия или ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теглото, повишаване на теглото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/ атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- завишение/отклонение от нормалните стойности на резултатите от изследване на черния дроб;

- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактоична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видим в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Levetiracetam SUN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност отбелязан върху флакона и картонената опаковка след “EXP/Годен до:”.Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levetiracetam SUN

- Активното вещество е леветирацетам. Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.
- Другите съставки са: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда Levetiracetam SUN и какво съдържа опаковката

Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра, безцветна течност.

Levetiracetam SUN концентрат инфузионния разтвор е опакован в картонени кутии, съдържащи 10 флакона по 5 ml.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

tel. +40 (264) 501 500

Slovenija

Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

Hrvatska

Medicopharmacia d.o.o.
Ulica Pere Budmanija 5
10000 Zagreb
Hrvatska
tel. +385 1 5584 604

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Lenis farmacevtika d.o.o.
Litostrojska cesta 52
1000 Ljubljana
Slovenija
tel. +386 (0)1 235 07 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за този това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицинските специалисти:

Указания за правилната употреба на Levetiracetam SUN се съдържа в точка 3.

Един флакон Levetiracetam SUN концентрат за инфузионен разтвор съдържа 500 mg леветирацетам (5 ml концентрат 100 mg/ml). Вижте Таблица 1 за препоръчителния начин за приготвяне и приложение на Levetiracetam SUN концентрат за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1 Приготвяне и приложение на Levetiracetam SUN концентрат

Доза	Изтеглен обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1 000 mg/ден
1 000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2 000 mg/ден
1 500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3 000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор

трябва да се унищожи.

Срок на годност на разредения лекарствен продукт: От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се приложи веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на този, който го използва и обикновено не по-дълго от 24 часа при 2 до 8° C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Levetiracetam SUN концентрат е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесване със следните разтворители, за поне 24 часа и, съхраняван в PVC сакове при контролирана стайна температура 15-25°C.

Разтворители:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор