

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 19 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levetiracetam SUN on tarkoitettu ainoaksi epilepsialäkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Levetiracetam SUN on tarkoitettu lisäläkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien tooniskloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Levetiracetam SUN -konsentraatti on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta antaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Levetiracetam-hoito voidaan aloittaa joko laskimoon tai suun kautta annettuna.

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta laskimoon annettavaan hoitoon tai päinvastoin voidaan toteuttaa suoraan ilman titrausta.

Kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys on pidettävä samana.

Paikallisalkuiset kohtaukset

Suosittelun annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisäläkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 4 vuoden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon kesto

Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

Hoidon lopettaminen

Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiiniini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500–1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50–79	500–1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250–500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas (1)	–	500–1000 mg kerran päivässä (2)

(1) 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.

(2) Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Nuorten ja lasten CL_{Cr} (ml/min/1,73 m²) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$\text{CL}_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla

Ryhmä	Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antotiheys
		50 kg:n painoiset nuoret ja vähintään 4-vuotiaat lapset
Normaali	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas	–	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä (1) (2)

(1) Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

(2) Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Ainoana lääkkeenä

Levetiracetam SUN -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Katso edellä kohta Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).

Lisälääkkeenä 4–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Aloitussannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*.

Annossuositukset lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitussannos: 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
15 kg ⁽¹⁾	150 mg kaksi kertaa päivässä	450 mg kaksi kertaa päivässä
20 kg ⁽¹⁾	200 mg kaksi kertaa päivässä	600 mg kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaksi kertaa päivässä	1500 mg kaksi kertaa päivässä

⁽¹⁾ Lasten, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa oraaliliuoksella.

⁽²⁾ Annos lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Liitännäishoito alle 4-vuotiaille lapsille

Levetiracetam SUN -infuusiokonsentraatin turvallisuutta ja tehoa imeväisten ja alle 4-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Levetiracetam SUN -infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi, ja suositeltu annos on laimennettava vähintään 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja annettava laskimoon 15 minuuttia kestävässä infuusiona (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Levetiracetamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio

Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät

Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombositopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta.

Potilaita pitää seurata masennuksen sekä itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta pitää harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) neuvotaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen

Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee. Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia lasten kasvuun ja puberteettiin ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia/enimmäiskerta-annos [0,8 mmol (tai 19 mg)/injektiopullo]. Potilaiden, jotka ruokavaliossaan pyrkivät rajoittamaan natriumin saantia, pitää huomioida tämä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien

epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää erityistä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Alkoholi

Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suositettava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus

Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuiivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen

raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito pitää taata.

Imetys

Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, pitäisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraavat haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annetulle levetirasetaamille oli vähäistä ja koska suun kautta ja laskimoon annettavat lääke muodot ovat biologisesti samanarvoisia, turvallisuustiedot laskimoon annettavasta levetirasetaamista perustuvat suun kautta käytettävään levetirasetaamiin.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla ja yli kuukauden ikäisillä lapsilla) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot on lueteltu taulukossa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

<u>Elinjärjestelmä</u> <u>(MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>				<u>Hyvin harvinaiset</u>
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	
<u>Infektiot</u>	Nenänielun tulehdus			Infektio	
<u>Veri ja imukudos</u>			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS),	

<u>Elinjärjestelmä (MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>				<u>Hyvin harvinaiset</u>
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	
				yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		ruokahaluttomuus	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharhat, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaus /mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuushäiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö**
<u>Hermosto</u>	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetyks, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä*	
<u>Silmät</u>			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Kiertohuimaus			
<u>Sydän</u>				Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Yskä			
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	

<u>Elinjärjestelmä (MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>				<u>Hyvin harvinaiset</u>
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	
<u>Maksa ja sappi</u>			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>				Akuutti munuaisvaurio	
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>			Lihashyökkäykset, lihaskipu	Rabdomyolyyysi ja veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen*	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Voimattomuus/väsymys			
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Vamma		

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

** Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniapauksissa todettiin luuydinloma.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–< 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatrien ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset levetirasetaamin turvallisuusprofiilin aikuisilla kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen liittyviä ja psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla oli muita ikäryhmiä tai haittavaikutustaulukossa ilmenevää useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), tunteiden epävakautta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Lapsilla ikäryhmässä 1 kk–4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai haittavaikutustaulukossa ilmenevää enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaami ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista; aggressiivinen käyttäytyminen ei lisääntynyt lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Levetirasetaamin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyttä, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastaläkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.

In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca²⁺-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyyppin Ca²⁺-virtausta ja vähentämällä Ca²⁺-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja β-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrksijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiailla lapsille

Levetirasetaamin teho aikuisilla on osoitettu kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriiset potilaat

Levetirasetaamin teho 4–16-vuotiailla lapsilla on osoitettu kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tutkimuksen ajan potilaat saivat levetirasetaamia 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).

44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon vähintään 16-vuotiaille potilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä tooniskloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000–3000 mg päivässä ja vasteesta

riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -7,8 - 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Levetirasetamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.

Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille

Levetirasetamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia, jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia lainkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetamin farmakokineettinen profiili on karakterisoitu oraalisien annosten jälkeen. 1500 mg:n kerta-annos levetirasetamia laimennettuna 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja infusoituna laskimoon 15 minuutin kuluessa on bioekvivalentti 1500 mg:n levetirasetamiannokseen otettuna suun kautta kolmena 500 mg:n tablettina.

Levetirasetamia annettiin 15 minuutissa laskimoon infusiona jopa 4000 mg:n annos laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridiliuosta sekä 5 minuutissa jopa 2500 mg:n annos laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridia, ja tulokset arvioitiin. Farmakokinetiikka ja turvallisuusprofiilit eivät viitanneet mihinkään turvallisuusriskiin.

Levetirasetami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostelussa. Levetirasetamin ajasta riippumaton farmakokineettinen profiili todettiin myös annettaessa 1500 mg infusiona laskimoon 4 päivän ajan kahdesti päivässä.

Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Aikuiset ja nuoret

Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 51 ± 19 µg/ml (aritmeettinen keskiarvo \pm keskihajonta), kun 17 koehenkilölle annettiin kerta-annoksena 1500 mg levetirasetaamia laskimoon infuusiona 15 minuutissa.

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole. Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %). Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymattainen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P₄₅₀-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisuolissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro-interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P₄₅₀-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyyli transferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo*-yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen levetirasetaamin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7 ± 1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattamalla munuaiskeräisistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräisistä suodattamalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin erityks on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10–11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan levetirasetaamin päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana. Tavanomaisen 4 tuntia kestävä dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4–12-vuotiaat)

Levetirasetaamin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla laskimonsisäisen annon jälkeen ei ole tutkittu. Levetirasetaamin farmakokineettisten ominaisuuksien, farmakokinetiikan aikuisilla laskimonsisäisen annon jälkeen ja lapsilla suun kautta annon jälkeen, perusteella altistuksen (AUC) levetirasetaamille oletetaan olevan samanlainen 4–12-vuotiailla lapsilla laskimonsisäisen ja suun kautta annon jälkeen.

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4–12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20–60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5–1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m²) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 3 600 mg/kg/vrk. Annoksella 3 600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuden kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3 600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle

suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1 200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli \geq 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Etikkahappo, väkevä
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Levetiracetam SUN on pakattu värittömään putkimaiseen lasipulloon (tyyppi I), jossa on 20 mm:n harmaa bromobutyylikumitulppa ja joka on suljettu valkoisella *flip-top* alumiinisulkimella.

Yksi kotelo sisältää 10 pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Katso taulukosta 1 Levetiracetam SUN infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteen suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg levetirasetamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Levetiracetam SUN infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteen valmistus ja annostelu

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Antotiheys	Kokonaisvuorokausiannos
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n injektiopullostasta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n injektiopullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n injektiopulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n injektiopulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Levetiracetam SUN infuusiokonsentraatti, liuosta varten oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, ainakin 24 tunnin ajan, kun sitä sekoitettiin seuraavien laimentimien kanssa, ja säilytettiin PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15–25 °C.

Laimentimet:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste

Lääkevalmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värinmuutosta, ei tule käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/741/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. joulukuu 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**10 injektiopullon kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg/5 ml levetirasetaamia.
Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muita aineita ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, natriumkloridi,
injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

500 mg/5 ml

10 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/741/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

5 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml steriili konsentraatti
levetirasetaami
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

500 mg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten levetirasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Levetiracetam SUN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Levetiracetam SUN -valmistetta
3. Miten Levetiracetam SUN -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Levetiracetam SUN -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Levetiracetam on ja mihin sitä käytetään

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsia-kohtausten hoitoon).

Levetiracetam SUN -valmistetta käytetään

- ainoana lääkkeenä tietyn epilepsiatyyppin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistävä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (lisälääkkeenä)
 - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille
 - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
 - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

Levetiracetam SUN infuusiokonsentraattia, liuosta varten voidaan käyttää, kun levetirasetaamin anto suun kautta ei ole tilapäisesti mahdollista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Levetiracetam SUN –valmistetta

Älä käytä Levetiracetam SUN -valmistetta

- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Levetiracetam SUN -valmistetta

- jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärin antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.
- jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Levetiracetam SUN -valmisteen, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:

- poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.

- epilepsian paheneminen:

Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen.

Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana.

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Levetiracetam SUN -valmisteen käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

Levetiracetam SUN ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

Muut lääkevalmisteet ja Levetiracetam SUN

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisenä.

Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Synnynnäisten epämuodotumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois.

Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Levetiracetam SUN voi heikentää kykyä ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä, kunnes on todettu, että kykyä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

Levetiracetam SUN sisältää natriumia

Enimmäiskerta-annos Levetiracetam SUN -infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia [0,8 mmol (tai 19 mg)/injektiopullo]. Tämä tulee ottaa huomioon, jos ruokavaliossasi natriumin saantia pyritään rajoittamaan.

3. Miten Levetiracetam SUN -valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Levetiracetam SUN -valmisteen sinulle laskimoon annettavana infuusiona.

Levetiracetam SUN -valmistetta annetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Laskimoon annettava lääkemuoto on vaihtoehto suun kautta annettavalle lääkemuudolle. Voit siirtyä lääkemuodosta toiseen ilman annosmuutoksia. Päivittäinen kokonaisannoksesi ja annosteluväli säilyvät samana.

Käyttö lisälääkkeenä ja ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)

Aikuisille (≥ 18-vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino ≥ 50 kg):

Kun aloitat Levetiracetam SUN -valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.

Suositteltu annos: 1000–3000 mg joka päivä.

Annos 4–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino < 50 kg):

Suositteltu annos: 20 mg/kg–60 mg/kg joka päivä.

Antotapa ja -reitti

Levetiracetam SUN annetaan laskimoon.

Levetiracetam SUN -valmisteen suositusannos on laimennettava vähintään 100 millilitraan yhteensopivaa liuosta ja infusoidaan 15 minuutin aikana. Kohdassa 6 on tarkemmat ohjeet lääkäreille ja sairaanhoitajille koskien Levetiracetam SUN -valmisteen oikeaa käyttöä.

Hoidon kesto

Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

Jos lopetat Levetiracetam SUN -valmisteen käytön

Jos lääkitys lopetetaan, Levetiracetam SUN -valmisteen käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen. Jos lääkärisi päättää, että Levetiracetam SUN-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:

- heikkous, pyöräytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)
- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tiettyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia) ja imusolmukkeiden suureneminen (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärtien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä

- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*).
- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkin haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

Hyvin yleiset: useammin kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

Yleiset: harvemmin kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- ruokahaluttomuus
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakauden tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

Melko harvinaiset: harvemmin kuin yhdellä potilaalla 100:sta

- verihäiriöiden määrän pieneminen, valkosolujen määrän pieneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharhat, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), liikehäiriöt/haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn heikkeneminen)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- tapaturma.

Harvinaiset: harvemmin kuin yhdellä potilaalla 1000:sta

- infektio
- kaikkien verisolutyyppeiden määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käytösongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohotukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin

- pään, vartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, jota ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*);
- rabdomyolyyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rabdomyolyyysiin liittyvä veren kreatiinihämöglobiinin suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaata verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä *pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä* -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta

- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Levetiracetam SUN -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektio- ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Levetiracetam SUN sisältää

- Vaikuttava aine on levetirasetami. Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetamia.
- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, natriumkloridi, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoostumus

Levetiracetam SUN –infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkas, väritön neste. Levetiracetam SUN –infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pahvikotelossa, jossa on kymmenen 5 ml:n injektio- ja kotelossa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Esti/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/Niderlande/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.
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

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

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
Phone: +44 (0) 208 848 8688

Italia

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

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ohjeet Levetiracetam SUN -valmisteen oikeasta käytöstä on annettu kohdassa 3.

Yksi Levetiracetam SUN -konsentraattipullo sisältää 500 mg levetirasetaamia (5 ml 100 mg/ml -konsentraattia). Katso taulukosta 1 Levetiracetam SUN -konsentraatin suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg levetirasetaamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Levetiracetam SUN -konsentraatin valmistus ja annostelu

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Anto-tiheys	Kokonaisvuorokausiannos
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n pullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n pullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käytön aikainen säilytysaika: Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Levetiracetam SUN -konsentraatti on seuraavien laimentimien kanssa fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili ainakin 24 tunnin ajan, jos sitä säilytetään PVC-pusseissa ja kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15–25 °C..

Laimentimet:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste