

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

500 mg levetiracetámot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

19 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Levetiracetam SUN az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Levetiracetam SUN kiegészítő kezelésként javallt:

- epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők és 4 éves kor feletti gyermekek – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
- juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
- idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

A Levetiracetam SUN koncentrátum alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A levetiracetam-terápia intravénásan, illetve szájon át történő alkalmazással egyaránt elkezdhető. Az intravénásról a szájon át történő alkalmazásra, illetve az oralisról az intravénás alkalmazásra való áttérés közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A teljes napi összdózist és az adagolás gyakoriságát változatlanul kell hagyni.

Parciális görcsrohamok

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

Minden indikációra

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12-től betöltött 18 éves korig) gyermekek és serdülők számára

Az ajánlott kezdő adag naponta 2×500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható. A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2×500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2×1500 mg-ig emelhető. Az adagok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2×250 mg-os vagy 2×500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

50 kg-nál kisebb testtömegű (12–betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők és 4 évesnél idősebb gyermekek számára

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegben alapuló módosításával kapcsolatban tekintse meg a *Gyermekek és serdülők* c. fejezetet.

A kezelés időtartama

Intravénás levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban nincsenek 4 napnál hosszabb időszakra vonatkozó tapasztalatok.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2×500 mg-os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2×10 mg/ttkg-ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: az adag csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2×7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves és idősebb kor)

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

Vesekárosodás

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell beállítani. A dózistáblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérumban lévő kreatinin (mg/dl) mért értéke alapján:

$$\text{CLcr (ml/perc)} = \frac{[140 - \text{életkor(évek)}] \times \text{testtömeg (kg)}}{72 \times \text{szérumban lévő kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nőknél})$$

Ezután a CL_{cr}-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:

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

az egyén testfelülete (m²)

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
Normális vesefunkció	≥80	naponta 2 × 500–1500 mg
Enyhe vesekárosodás	50–79	naponta 2 × 500–1000 mg
Mérsékelt vesekárosodás	30–49	naponta 2 × 250–750 mg
Súlyos vesekárosodás	<30	naponta 2 × 250–500 mg
A vesebetegség végső stádiuma dialízis alatt (1)	-	naponta 1 × 500–1000 mg (2)

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250–500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeken végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m²-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérumban mért kreatinin (mg/dl) meghatározásából számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

$$\text{CLcr (ml/perc/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Testmagasság (cm)} \times \text{ks}}{\text{Szérumban mért kreatinin (mg/dl)}}$$

ks=0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks=0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks=0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
		Gyermekek 4 éves kortól és 50 kg testtömeg alatti serdülők
Normális	≥80	naponta 2 × 10–30 mg/ttkg (0,10–0,30 ml/ttkg)
Enyhe	50–79	naponta 2 × 10–20 mg/ttkg (0,10–0,20 ml/ttkg)
Közepes	30–49	naponta 2 × 5–15 mg/ttkg (0,05–0,15 ml/ttkg)
Súlyos	<30	naponta 2 × 5–10 mg/ttkg (0,05–0,10 ml/ttkg)
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialíziskezelésben részesülő betegek	--	naponta 1 × 10–20 mg/ttkg (0,10–0,20 ml/ttkg) (1) (2)

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(2) Dialízist követően egy 5–10 mg/ttkg-os (0,05–0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m² alatti kreatinin clearance értékek esetében a napi fenntartó dózis 50%-os

csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia.

Monoterápia

A monoterápiában alkalmazott Levetiracetam SUN-kezelés biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg testtömegű serdülők (16–betöltött 18 évesek), akiknél részleges görcsrohamok jelentkeznek.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekre és serdülőkre (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt.*

Kiegészítő kezelés 4-11 év közötti gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12-betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára

A kezdő terápiás adag naponta 2×10 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2×30 mg/ttkg-ig emelhető. Az adag változtatását kéthetente legfeljebb napi 2×10 mg/ttkg csökkentéssel vagy emeléssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek adagja megegyezik a felnőttek adagjával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

Ajánlott adagok gyermekek és serdülők számára:

Testtömeg	Kezdő adag: naponta 2×10 mg/ttkg	Maximális adag: naponta 2×30 mg/ttkg
15 kg ⁽¹⁾	naponta 2×150 mg (1,5 ml)	naponta 2×450 mg
20 kg ⁽¹⁾	naponta 2×200 mg (2 ml)	naponta 2×600 mg
25 kg	naponta 2×250 mg	naponta 2×750 mg
50 kg felett ⁽²⁾	naponta 2×500 mg	naponta 2×1500 mg

(1) A 25 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekeknél a kezelést lehetőleg belsőleges oldattal kell elkezdni.

(2) Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott adag megegyezik a felnőttekével.

Kiegészítő kezelés csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára

A Levetiracetam SUN oldatos infúzióhoz való koncentrátum biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél még nem bizonyították.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban kerülnek ismertetésre, de adagolásra vonatkozó ajánlások nem adhatók.

Az alkalmazás módja

A Levetiracetam SUN koncentrátum csak intravénásan alkalmazható az ajánlott adagot legalább 100 ml-nyi kompatibilis oldószerrel fel kell hígítani, és intravénásan kell beadni, 15 perces intravénás infúzió formájában (lásd a 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetam dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd a 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérkép vizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd a 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikus gyógyszerekkel (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikus gyógyszerek randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depresszió és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depresszió és/v

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi a abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal. A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz egyetlen, maximális dózisban (0,8 mmol (vagy 19 mg) injekciós üvegenként), amit az ellenőrzött nátriumszegény diétán lévő betegeknél figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antiepileptikus gyógyszerek

Felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetam nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikus gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumszintjét, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetam farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetam adagokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4—betöltött 18 éves) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetammal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumszintjét. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikus gyógyszereket szedő gyermekekben 20%-kal magasabb a levetiracetam clearance-e. Az adag módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renális tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4×500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetam elsődleges metabolitjának renális clearance-ét, magáét a levetiracetamét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetam és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetam-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetam napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális antikonceptívumok (etinilösztradiol és levonorgestrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetam nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális antikonceptívumokkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetam farmakokinetikáját.

Alkohol

A levetiracetam és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetam-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus

gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazás hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikus gyógyszerrel végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin levetiracetám monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott. Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát.

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyelték meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmoságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakoroltságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek üzemeltetésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharingitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatás profil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a posztmarketing tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőtt és gyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Felnőtteken, serdülőkön, gyermekeken és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkön végzett klinikai vizsgálatok során és a postmarketing tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

<u>Szervrendszeren kénti csoportosítás MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
<u>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</u>	Nasopharyngitis			Fertőzés	
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis	
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>				Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), túlérzékenység (beleértve az angioedemát és az anaphylaxiát is)	
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u>		Anorexia	Testtömegcsökkenés, testtömegnövekedés	Hyponatraemia	
<u>Pszichiátriai kórképek</u>		Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás, insomnia, idegesség/ingerlékenység	Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság	Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium	Obszesszív-kompulzív zavar**
<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>	Somnolentia, fejfájás	Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor	Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia,	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia	

<u>Szervrendszeren kenti csoportosítás MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
			paraesthesia, figyelemzavar	, rohamok súlyosbodása, neuroleptikus malignus szindróma*	
<u>Szembetegségek és szemészeti tünetek</u>			Diplopia, homályos látás		
<u>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</u>		Vertigo			
<u>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</u>				Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása	
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>		Köhögés			
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>		Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea		Pancreatitis	
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>			A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye	Májelégtelenség, hepatitis	
<u>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</u>				Akut vesekárosodás	
<u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</u>		Bőrkiütés	Alopecia, ekcéma, pruritus	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme	
<u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u>			Izomgyengeség, myalgia	Rhabdomyolysis és a szérumban kreatin-foszfokináz szint emelkedése*	

<u>Szervrendszeren kénti csoportosítás MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
<u>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>		Asthenia/fáradtsá g			
<u>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</u>			Sérülés		

* A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

** A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

Egyes mellékhatások leírása

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják. Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám abbahagyásakor.

Egyes esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám posztmarketing alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági kockázatot a levetiracetámmal kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatás profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőtt és gyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet

(nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős-vak, placebokontrollos, nem inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetam kognitív és neuropszichológiai képességekre gyakorolt hatását elemezték 4–16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetam nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összesített memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámához képest mért változás alapján a protokoll szerinti populációban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetam-kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki.

Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetamot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A levetiracetam túlادagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túlادagolás kezelése

A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túlادagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S-enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

In vitro vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca^{2+} -szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca^{2+} -áramokat, valamint csökkenti a Ca^{2+} -felszabadulást az

intranuronális raktárból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β -carbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rácsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotransmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 4 évesnél idősebb gyermekek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

Felnőttekben a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott adagban alkalmazott levetiracetám hatásosságát mutatták ki 3, kettős-vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekekennél és serdülőknél (4–16 éves) betegeknél a levetiracetám hatásosságát állapították meg egy kettős-vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb.

Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegben. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400–1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000–3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig – a válaszreakciótól függően – legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezeléseik között 0,2% volt

(95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát bizonyították egy kettős-vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

Kiegészítő kezelés idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebóval kezelték 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai profilt szájon át történő alkalmazást követően vizsgálták. Egyszeri 1500 mg-os, 100 ml kompatibilis oldószerral hígított és 15 perc alatt intravénás infúzió formájában beadott levetiracetám dózis bioekvivalens 1500 mg, három 500 mg-os tablettá formájában szájon át alkalmazott levetiracetámmal.

100 ml 0,9%-os nátrium-kloridban oldott, maximum 4000 mg-os dózisok 15 perces, valamint 100 ml 0,9%-os nátrium-kloridban oldott, maximum 2500 mg-os dózisok 5 perces intravénás infúzióban történő alkalmazását vizsgálták. A farmakokinetikai és biztonságossági jellemzők nem utaltak semmiféle gyógyszerbiztonsági kockázatra.

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyéni belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A levetiracetám időtől független farmakokinetikai profilját napi kétszeri adagolásban, 4 napon át intravénás infúzióban adott, 1500 mg beadását követően igazolták.

A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A levetiracetám farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

Felnőttek és serdülők

Eloszlás

A plazma csúcskoncentráció (C_{max}) 17 vizsgálati alany esetében, 1500 mg egyszeri intravénás dózis 15 perces infúzióban történt beadását követően meghatározott értéke $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ volt (számtani átlag \pm standard deviáció).

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok. Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (<10%). A levetiracetám megoszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatisz hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P₄₅₀ izoenzimjei. Az acetamidcsoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vesejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

In vitro a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P₄₅₀ izoenzimiek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezenkívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glukuronidációját sem.

Emberi májsejtenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó *in vitro* adatok és *in vivo* interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció *in vivo*. Emiatt valószínűtlen, hogy a levetiracetám interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance-e $0,96 \text{ ml/perc/ttkg}$ volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki. Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve $4,2 \text{ ml/perc/ttkg}$, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idős

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10–11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a populációban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel. Ajánlatos tehát a levetiracetám napi fenntartó adagját közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban. A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy típusos 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd a 4.2 pont).

Gyermek

Gyermekek (4–12 évesek)

Gyermekeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat intravénás alkalmazást követően. A levetiracetám farmakokinetikai tulajdonságai, valamint a felnőtteknél intravénás alkalmazást követően és gyermekeknél orális adás után mért farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a levetiracetám-expozíció (AUC) mértéke várhatóan hasonló lesz 4–12 éves gyermekeknél intravénás és orális alkalmazás esetében.

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6–12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismételt orális adagolást (20–60 mg/ttkg/nap) követően (4–12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5–1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egerekben a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), amelyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m² vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózissig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embrio-foetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózissal. 3600 mg/ttkg/nap dózissal a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL („káros hatás még nem észlelhető” szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőtény patkányok (a mg/m² alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok

esetében.

Négy embrio-foetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap adagok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m² alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőtényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL \geq 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m² alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m² alapon számított MHRD 6–17-szerese).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát
Tömény ecetsav
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2–8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A hígított gyógyszer tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Levetiracetam SUN csomagolása szintelen, cső alakú (I. típusú) injekciós üveg 20 mm-es, szürke bromobutil gumidugóval lezárva, és fehér, lepattintható tetővel az alumínium kupakon. Dobozonként 10 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os napi összdózis

eléréséhez szükséges Levetiracetam SUN koncentrátum oldatos infúzióhoz ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A levetiracetám koncentrátum oldatos infúzióhoz elkészítése és alkalmazása

Adag	Felhasználható térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Teljes napi adag
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalommal használható fel, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

A Levetiracetam SUN koncentrátum oldatos infúzióhoz ot fizikai szempontból kompatibilis és kémiaiilag stabil maradt legalább 24 órán át, amikor az alábbi oldószerrel összekeverve PVC tasakban tárolták, ellenőrzött szobahőmérsékleten, 15°C – 25°C-on.

Oldószer:

- Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció
- Ringer-laktát oldatos injekció
- Dextróz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekció

Szemcsés anyagot tartalmazó vagy elszíneződött gyógyszert nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/741/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. december 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 injekciós üveget tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 500 mg/5 ml levetiracetámot tartalmaz.
100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.
További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

500 mg/5 ml

10 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Hígítás után azonnal felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/741/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml steril koncentrátum
levetiracetám
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP :
Hígítás után azonnal felhasználandó.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE MEGADVA

500 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz levetiracetám

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdene alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy ápolójához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. Pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Levetiracetam SUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Levetiracetam SUN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Levetiracetam SUN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Levetiracetam SUN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Levetiracetam SUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A levetiracetám egy úgynevezett antiepileptikum, (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Levetiracetam SUN:

- felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező részleges (parciális) görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
- más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
 - generalizációval vagy anélkül jelentkező, úgynevezett parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél 1 hónapos kortól;
 - mioklonusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokszerű rángásai) juvenilis mioklonusos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél;
 - úgynevezett primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) idiopátiás, generalizált epilepsziában (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában) szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél.

A Levetiracetam SUN koncentrátum oldatos infúzióhoz olyan esetekben alkalmazható, amikor a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

2. Tudnivalók a Levetiracetam SUN alkalmazása előtt

Ne szedje a Levetiracetam SUN-t

- ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Levetiracetam SUN alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha vesebetegségben szenved, kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges-e a gyógyszer adagjának módosítása.
- ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Levetiracetam SUN-nal kezelt egyéneknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- ha az Ön vagy családja kórtörténetében (az elektrokardiogrammon (EKG-görbén) látható) szívritmuszavarok fordulnak elő, vagy ha olyan betegségben szenved és/vagy olyan kezelésben részesül, amely hajlamossá teszi szívritmuszavarok kialakulására vagy a sóháztartás egyensúlyának felborulására.

Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyosabbá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

- rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulat- vagy viselkedésváltozásokat észlelnek
- az epilepszia súlyosbodása:
A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban.
A korai kezdetű epilepszia egy nagyon ritka formája (az SCN8A mutációival összefüggő epilepszia) esetén, amely többféle rohamot és képességekiesést okoz, előfordulhat, hogy a kezelés alatt a rohamok megmaradnak vagy súlyosbodnak.

Ha a Levetiracetam SUN szedése közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

Gyermekek és serdülők

A Levetiracetam SUN önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Levetiracetam SUN

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt egy órával és azt követően egy órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A születési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen.

A Levetiracetam SUN-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Levetiracetam SUN hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel hatására álmos lehet. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés

elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket üzemeltetnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Levetiracetam SUN nátriumot tartalmaz

A Levetiracetam SUN koncentrátum egyetlen, maximális adagja 2,5 mmol (azaz 57 mg) nátriumot tartalmaz (0,8 mmol (azaz 19 mg) nátriumot injekciós üvegenként). Ezt a csökkentett nátriumtartalmú étrenden lévő betegeknek figyelembe kell venniük.

3. Hogyan kell alkalmazni a Levetiracetam SUN-t?

A Levetiracetam SUN-t intravénás infúzió formájában egy orvos vagy ápoló adja be Önnek. A Levetiracetam SUN-t naponta kétszer kell beadni, egyszer reggel, egyszer este, lehetőleg ugyanabban az időben.

Az intravénás készítmény a szájon át történő alkalmazás alternatíváját nyújtja az Ön számára. Bármikor, adagmódosítás nélkül át lehet állni az egyik alkalmazásmódról a másikra. Az Ön teljes napi adagja és az adagolás gyakorisága változatlan marad.

Kiegészítő kezelés és monoterápia (16 éves kortól)

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12—betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára:

Amikor először kezdi kapni a Levetiracetam SUN-t kezelőorvosa egy **alacsonyabb adagot** ír elő az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi adagot felírná Önnek.

Az ajánlott adag: naponta 1000 mg és 3000 mg között van.

Adagok (4-11 éves) gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12—betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára:

Az ajánlott adag: naponta 20 mg/testtömegkilogramm és 60 mg/testtömegkilogramm között van.

Az alkalmazás módja:

A Levetiracetam SUN-t intravénásan alkalmazzák.

Az ajánlott adagot legalább 100 ml-nyi megfelelő oldószerezrel hígítani kell, és 15 perces infúzióban adják be Önnek.

Orvosok és ápolók számára a Levetiracetam SUN megfelelő alkalmazására vonatkozó részletesebb utasítás a 6. pontban található.

A kezelés időtartama:

Jelenleg még nincsenek tapasztalatok az intravénás levetiracetám 4 napnál hosszabb ideig történő alkalmazásával kapcsolatban.

Ha idő előtt abbahagyja a Levetiracetam SUN alkalmazását

A kezelés abbahagyása esetén, hasonlóan más antiepileptikus gyógyszerekhez, a Levetiracetam SUN adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében.

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Levetiracetam SUN kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Levetiracetam SUN adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, amennyiben a következőket tapasztalja:

- gyengeség, kábultság vagy szédülés vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödema)
- influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzim értékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (eozinofília) és nyirokcsomó-megnagyobbodás követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
- olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
- bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
- kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson-szindróma*)
- a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
- súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álmoság), emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álmoság, a kimerültség és a szédülés mellékhatás gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

Nagyon gyakori (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- orr- garatgyulladás;
- aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- étvágytalanság (anorexia);
- depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
- görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- köhögés;
- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
- bőrkiütés;
- gyengeség (aszténia)/fáradtság.

Nem gyakori (100 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés;
- öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
- emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés), figyelemzavar (koncentrációs képtelenség);
- kettőslátás (diplopia), homályos látás;
- a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;

- hajhullás, ekcéma, viszketés;
- izomgyengeség, izomfájdalom;
- sérülés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzés;
- valamennyi vérsajtótípus számának csökkenése;
- súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és fontos allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
- a vér nátriumkoncentrációjának csökkenése;
- öngyilkosság, személyiségi zavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
- a tudatállapot hirtelen romlása (delirium);
- agykárosodás (enkefalopátia) (lásd az „Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát...” című részt a tünetek részletes leírásáért);
- a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
- a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
- szívritmus megváltozása (elektrokardiogram);
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- májelégtelenség, májgyulladás;
- a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
- bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson-szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*);
- az izomszövet lebomlásának (rabdomiolízis) lehetséges tünetei (az izomszövet lebomlása) ami a szérum keratin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél
- sántítás vagy járási nehézség;
- a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot (a *neuroleptikus malignus szindrómának* nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

ismétlődő, nem kívánt gondolatok vagy érzések, vagy készletesség megtenni valamit újra és újra (obszesszív-kompulzív zavar).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell alkalmazni a Levetiracetam SUN-t?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Levetiracetam SUN?

- A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám. Az oldat 100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Levetiracetam SUN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Levetiracetam SUN koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta, színtelen folyadék.

A Levetiracetam SUN koncentrátum oldatos infúzióhoz 5 ml-es injekciós üvege 10 db injekciós üveget tartalmazó dobozba van csomagolva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ.hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag a szakszemélyzetnek szólnak.

A Levetiracetam SUN megfelelő alkalmazására vonatkozó utasítás a 3. pontban található.

Egy injekciós üveg Levetiracetam SUN koncentrátum 500 mg levetiracetámot tartalmaz (5 ml 100 mg/ml-es koncentrátum). A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os napi összdózis eléréséhez szükséges Levetiracetam SUN koncentrátum ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A Levetiracetam SUN koncentrátum elkészítése és alkalmazása

Dózis	Felhasználható térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Napi összdózis
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalommal használható fel, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

Alkalmazás közbeni eltarthatóság: mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2–8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

A Levetiracetam SUN koncentrátumot fizikai szempontból kompatibilisnek és kémiaiilag stabilnak találták, amikor az alábbi oldószerrel összekeverve legalább 24 órán át PVC tasakban tárolták, ellenőrzött szobahőmérsékleten, 15°C –25°C-on.

Oldószer:

- Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció
- Ringer-laktát oldatos injekció
- Dextróz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekció