

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre tirpalo yra 100 mg levetiracetamo.

Kiekviename 5 ml flakone yra 500 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 19 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Levetiracetam SUN skiriamas monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų ligoniams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Levetiracetam SUN skiriamas kaip papildoma priemonė:

- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems nei 4 metų vaikams, kuriems yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos,
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija,
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetam SUN koncentratas yra alternatyvi vaisto forma pacientams, kai jie laikinai negali vaisto gerti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą levetiracetamu galima pradėti vaistinio preparato leidžiant į veną arba skiriant gerti. Pereiti nuo vaistinio preparato vartojimo geriant prie leidimo į veną galima iš karto, be titravimo. Reikia laikytis nustatytos paros dozės ir vartojimo dažnumo.

Židiniai (daliniai) epilepsijos priepuoliai

Rekomenduojama monoterapijos dozė (16 metų ir vyresniems asmenims) ir papildomo gydymo dozė yra tokia pati, kaip aprašyta toliau.

Visos indikacijos

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra po 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos. Tačiau mažesnė pradinė po 250 mg 2 kartus per parą dozė gali būti skirta, remiantis gydytojo traukulių sumažėjimo poreikio įvertinimu, lyginant su galimu šalutiniu poveikiu. Po dviejų savaitių ji gali būti padidinta iki po 500 mg 2 kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozė galima padidinti iki po 1 500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 250 mg ar 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg, ir vaikams nuo 4 metų amžiaus

Gydytojas, įvertinęs kūno svorį, amžių ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą. Kaip koreguoti dozę atsižvelgiant į svorį, žr. skyriuje *Vaikų populiacija*.

Gydymo trukmė

Levetiracetamo vartojimo leidžiant į veną ilgiau nei 4 dienas patirties nėra.

Nutraukimas

Jei reikia nutraukti Levetiracetamo SUN vartojimą, rekomenduojama tai daryti iš lėto (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinti po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozė patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozė būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems vartojamoji dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustatčius kreatinino koncentraciją kraujo serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 500 iki 1 500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1 000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai, dializuojami pacientai (1)	--	Nuo 500 iki 1 000 mg vieną kartą per parą (2)

(1) Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.

(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozė reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su inkstų funkcija. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams ir vaikams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m²) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz formulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$KK \text{ (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm)} \times ks}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis
		Vaikai nuo 4 metų amžiaus ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą (1) (2)

(1) A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.

(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, kreatinino klirensas gali rodyti netikslų

inkstų nepakankamumo laipsnį. Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m², kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50 %.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti tinkamiausią farmacinę formą, pavidalą ir stiprumą.

Monoterapija

Levetiracetam SUN saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams, kaip monoterapinis gydymas, neištirti.

Duomenų nėra.

50 kg ir daugiau sveriantys paaugliai (16 ir 17 metų amžiaus), kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos

Žr. ankstesnį skyrių Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.

Papildomas gydymas vaikams (nuo 4 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Pradinė gydymo dozė yra 10 mg/kg kūno svorio du kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, dozę galima padidinti iki 30 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima ne daugiau kaip po 10 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites. Esant bet kuriai vartojimo indikacijai reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Vienoda dozė skiriama esant bet kuriai vartojimo indikacijai 50 kg ir daugiau sveriantiems vaikams skiriama tokia pati dozė kaip suaugusiesiems.

Dėl bet kurios vartojimo indikacijos žr. ankstesnį skyrių *Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (12–17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis.*

Vaikų ir paauglių gydymui rekomenduojamos dozės:

Kūno svoris	Pradinė dozė: 10 mg/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: 30 mg/kg du kartus per parą
15 kg ⁽¹⁾	150 mg du kartus per parą	450 mg du kartus per parą
20 kg ⁽¹⁾	200 mg du kartus per parą	600 mg du kartus per parą
25 kg	250 mg du kartus per parą	750 mg du kartus per parą
Nuo 50 kg ⁽²⁾	500 mg du kartus per parą	1 500 mg du kartus per parą

⁽¹⁾ Vaikus, kurių kūno svoris 25 kg arba mažesnis, reikėtų pradėti gydyti geriamuoju tirpalu.

⁽²⁾ Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Papildomas gydymas kūdikiams ir jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams

Levetiracetam SUN koncentrato infuziniam tirpalui saugumas ir veiksmingumas kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 4 metų, dar nebuvo nustatytas.

Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Levetiracetam SUN koncentratas vartojamas tik leisti į veną ir rekomenduojama dozė turi būti skiedžiama mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir infuzija į veną turi trukti 15 min. (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas

Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas buvo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis

Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės

Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys

Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Priepuolių pasunkėjimas

Levetiracetamas, kaip ir kiti antiepilepsinių vaistų tipai, retai gali padidinti priepuolių dažnį ar paaštrinti jų sunkumą. Šis paradoksalus poveikis dažniausiai pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo levetiracetamo vartojimo pradžios ar po dozės padidinimo ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą ar sumažinus dozę. Epilepsijai pasunkėjus pacientai turėtų nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pavyzdžiui, buvo gauta pranešimų apie veiksmingumo stoką arba priepuolių pasunkėjimą pacientams, sergantiems epilepsija, susijusia su nuo potencialų skirtumo priklausomų natrio kanalų alfa 8 subvieneto (SCN8A) mutacijomis.

Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas

Reti EKG QT intervalo pailgėjimo atvejai buvo pastebėti stebėjimo po pateikimo rinkai metu. Levetiracetamą reikia skirti atsargiai pacientams su pailgėjusiu QTc intervalu, pacientams, tuo pačiu metu gydomiems vaistinėmis preparatais, turinčiais įtakos QTc intervalui, arba pacientams, sergantiems atitinkamomis širdies ligomis ar su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu.

Vaikų populiacija

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos

Maksimalioje vienkartinėje šio vaistinio preparato dozėje yra 2,5 mmol (arba 57 mg) (flakone yra 0,8 mmol (arba 19 mg)) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Prieš patenkant vaistiniam preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valpro rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą. Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyros koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas

Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas (vartojamas po 500 mg 4 kartus per parą), slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas

Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos

Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1 000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (liuteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2 000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Alkoholis

Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1 800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1 500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikus, kurie taikant levetiracetamo monoterapiją patyrė ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų. Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę. Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas

Levetiracetamas išsiskiria į moterų pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypač pradėjus gydymą ar padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol neįsitikins, kad tokie veiksmai nėra sutrikę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reakcijų duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3 416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Kadangi yra nedaug duomenų apie į veną leidžiamo levetiracetamo ekspoziciją, o ber burną vartojamo ir į veną leidžiamo vaisto farmacinės formos yra biologiškai ekvivalentiškos, toliau pateikiami į veną leidžiamo levetiracetamo saugumo duomenys paremti per burną vartojamo vaisto duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir vaistui patekus į rinką, yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				<u>Labai reti</u>
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas			Infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> – DRESS, padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją))	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija	
Psichikos sutrikimai		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandymas žudyti, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būseną, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, delyras	Obsesinis kompulsinis sutrikimas**
Nervų sistemos sutrikimai	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija, priepuolių pasunkėjimas, piktybinis neurolepsinis sindromas*	
Akių sutrikimai			Diplopija, sutrikęs regėjimas		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)			
<u>Širdies sutrikimai</u>				QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys			

Organų sistemų klasės pagal MedDRA	Dažnumo kategorija				<u>Labai reti</u>
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis inkstų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje*	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija/nuovargis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Susižalojimas		

* Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

** Vykdamas stebėjimą po pateikimo rinkai buvo užfiksuoti labai reti obsesinių kompulsinių sutrikimų (OKS) atsiradimo atvejai pacientams, kurie anksčiau yra turėję OKS arba psichikos sutrikimų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu. Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą levetiracetamu, plaukai ataugo. Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame vaikų saugumo įvertinimo tyrime, atliktame naudojant ne mažesnio saugumo nustatymo modelį, buvo vertinamas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad levetiracetamas nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą su baziniu tiriamiesiems. Elgsenos ir emocinės būklės tyrimai parodė pacientų agresyvumo didėjimą, gydant levetiracetamu, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atviraime stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Pacientą, kuris perdozavo levetiracetamo, gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir prasidėti koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α -etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia nei kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra galutinai iširtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.

In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{2+} koncentraciją neurone, iš dalies slopindamas N-tipo Ca^{2+} sroves ir mažindamas Ca^{2+} atsipalaidavimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis iš dalies slopina cinko ir β -karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Ir dar, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su tam tikra graužikų smegenų audinio vieta. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu, naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Tokie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali nulemti vaisto priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židinių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi priepuolius provokuojančio (prokonvulsinio) poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių epilepsija, židinių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas:

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose su 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusį 1 000, 2 000 ir 3 000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% stabiliai gydytų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus. 35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židinių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija. Pacientai turi turėti nesukeltus židinius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1 200 mg/per parą arba levetiracetamo 1 000–3 000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.

Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrimė, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.

Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus. 58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant). Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3 000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dozė buvo dalijama į 2 dalis.

72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamo farmakokinetinės savybės nustatytas davus jo gerti. Vienkartinė 1 500 mg levetiracetamo dozė, ištirpinta 100 ml tinkamo skysčio ir ilgiau negu 15 min. leidžiama į veną yra bioekvivalentiška geriamajai 1 500 mg dozei, kurią sudaro trys 500 mg tabletės.

Buvo vertinama iki 4 000 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 15 min. infuzija į veną ir iki 2 500 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 5 min. infuzija į veną. Farmakokinetiniai ir saugumo duomenys nerodo jokių saugumo pavojų.

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai, tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes, yra nedideli. Vartojant vaisto kartotinais, jo klirensas nesikeičia. Nuo laiko nepriklausančios levetiracetamo farmakokinetinės savybės patvirtintos taip pat 4 dienas infuzuojant į veną po 1 500 mg dozę 2 kartus per parą.

Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Suaugusieji ir paaugliai

Pasiskirstymas

Maksimali koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) nustatyta 17 asmenų po vienkartinės 1 500 mg dozės infuzijos į veną, kuri truko ilgiau negu 15 min., buvo 51 ± 19 $\mu\text{g/ml}$ (aritmetinis vidurkis \pm standartinė paklaida).

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.

Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su kraujo plazmos baltymais (<10%). Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas mažai metabolizuojamas. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P₄₅₀ izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo ląsteles. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti minoriniai metabolitai. Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkonversija (t. y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P₄₅₀ izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukurono transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valpro rūgšties gliukuronizacijos.

Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl levetiracetamo sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7±1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis klirensas buvo 0,96 ml/min/kg.

Pagrindinis vaisto išsiskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis. Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.

Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, vadinasi, levetiracetamas išsiskiria glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išsiskiria ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, levetiracetamo dozės rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val. Fracinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų funkcijos sutrikimo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Vaikams farmakokinetika vartojant į veną nebuvo tirta. Tačiau, remiantis levetiracetamo farmakokinetine charakteristika, suaugusių farmakokinetika vartojant į veną ir vaikų farmakokinetika geriant, levetiracetamo ekspozicija (AUC) turėtų būti panaši 4-12 metų vaikams vartojant į veną ar geriant.

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) davus gerti vienkartinę dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas buvo 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Epilepsija sergantiems 4-12 metų vaikams duodant gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta dozės ir koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po koncentracijos kitimo kreivė (AUC) didėjimo tiesinė priklausomybė. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas - 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu kiekiu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų pokyčiai, nurodantys adaptacinį atsaką: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamų reakcijų žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1 800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1 200 mg/kg ir 3 600 mg/kg per parą. Skiriant 3 600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3 600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²) ir 1 200 mg/kg/per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1 200 mg/kg ir 1 800 mg/kg per parą dozes. 1 800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1 800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1 800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir

F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio įprastiniams vystymuisi ar brendimui nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1 800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetato trihidratas
Ledinė acto rūgštis
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Dėl mikrobiologinio užteršimo galimybės, preparatas turi būti suvartojamas iš karto po praskiedimo. Jeigu tirpalas nesuvartojamas iš karto, vartotojas atsako už vartojimo ir laikymo sąlygas, kurios turi būti tokios: tirpalą skiesti kontroliuojamose ir leistinose aseptinėse sąlygose; praskiestą tirpalą laikyti 2°C- 8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Levetiracetam SUN supakuotas bespalviame stikliniame (I tipo) flakone su 20 mm pilku brombutilo gumos kamščiu, uždarytu baltu užspaudžiamuoju aliuminio dangteliu.
Kiekvienoje dėžutėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1 lentelėje nurodyta Levetiracetam SUN koncentrato infuziniam tirpalui paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg arba 3 000 mg paros dozę, padalintą į dvi dalis.

1 lentelė. Levetiracetam SUN koncentrato infuziniam tirpalui paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1 000 mg/parą
1 000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2 000 mg/parą
1 500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3 000 mg/parą

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, bet koks nesuvartotas tirpalo kiekis turi būti sunaikintas.

Nustatyta, kad Levetiracetam SUN koncentratas infuziniam tirpalui yra fiziškai suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytais skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25° C temperatūroje.

Skiedikliai:

- 9 mg/ml (0,9%) n atrio chlorido injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis tirpalas

Jei tirpale atsiranda nuosėdų arba pasikeičia jo spalva, vaistinio preparato vartoti negalima. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/741/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. gruodis 14 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. lapkričio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Netaikoma.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 flakonų dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
evetiracetamas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 500 mg/5 ml levetiracetamo.
Kiekviename mililitre yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Preparate yra natrio acetato trihidrato, ledinės acto rūgšties, natrio chlorido, injekcinio vandens.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

500 mg/5 ml

10 flakonų koncentrato infuziniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:
Praskiedus vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/741/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

5 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml sterilus koncentratas
levetiracetamas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Praskiedus vartoti nedelsiant.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg/5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Levetiracetam SUN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Levetiracetam SUN
3. Kaip vartoti Levetiracetam SUN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kai laikyti Levetiracetam SUN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Levetiracetam SUN ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Levetiracetam SUN skiriamas:

- monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija – tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas, esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tikrai vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui):
 - gydant židinius priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams nuo 4 metų amžiaus
 - miokloniniams traukuliams (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams) suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
 - pirminiams generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

Levetiracetam SUN koncentratas infuziniam tirpalui galima skirti, kai laikinai negalima skirti geriamojo levetiracetamo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Levetiracetam SUN

Levetiracetam SUN vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Levetiracetam SUN

- Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo (-os) nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.
- Jeigu pastebėjote savo vaiko sulėtėjusį augimą arba netikėtai prasidėjo brendimas, pasakykite gydytojui.
- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Levetiracetam SUN, turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.

Jei Jūsų šeimoje ar ligos istorijoje yra buvę nereguliaraus širdies ritmo (matomo elektrokardiogramoje) atvejų arba jei sergate liga ir (arba) Jums skirtas gydymas, dėl kurio esate linkę į nereguliarų širdies ritmą ar druskų pusiausvyros sutrikimus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:

- nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių
- epilepsijos pasunkėjimas:
Retais atvejais Jūsų priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni, daugiausiai tai įvyksta per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar padidinus dozę.
Sergant labai reta ankstyvosios epilepsijos forma (su SCN8A mutacijomis susijusia epilepsija), kuri sukelia įvairių tipų priepuolius ir įgūdžių netekimą, galite pastebėti, kad gydymo metu priepuoliai išlieka arba pasunkėja.

Jei vartojant Levetiracetam SUN Jums pasireiškė kuris nors iš šių naujų simptomų, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Levetiracetam SUN nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Levetiracetam SUN

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto, vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.

Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.

Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.

Jei vartojate Levetiracetam SUN, žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes vaistas gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradeda vartoti arba padidinama jo dozė. Negalite vairuoti arba valdyti mechanizmų, kol įsitikinsite, kad šie gebėjimai nėra sutrikę.

Levetiracetam SUN sudėtyje yra natrio

Vienoje maksimalioje vienkartinėje Levetiracetam SUN koncentrato dozėje yra 2,5 mmol (arba 57 mg) natrio (flakone yra 0,8 mmol (arba 19 mg) natrio). Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Levetiracetam SUN

Gydytojas arba slaugytoja Jums suleis Levetiracetam SUN į veną.
Levetiracetam SUN reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.

Leidžiamoji vaisto forma yra alternatyva geriamajai vaisto formai. Jūs galite nuo vienos vaisto formos pereiti prie kitos nekeisdami dozes. Jūsų paros dozė ir vartojimo dažnumas nesikeičia.

Papildomas gydymas ir monoterapija (nuo 16 metų amžiaus)

Suaugusiesiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių svoris 50 kg ir didesnis:

Pirmą kartą pradėjus vartoti Levetiracetam SUN, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę**, prieš paskirdamas mažiausią paros dozę.

Rekomenduojamoji dozė: nuo 1 000 mg iki 3 000 mg kiekvieną parą.

Dozė vaikams (nuo 4 iki 11 metų amžiaus) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg:

Rekomenduojamoji dozė: nuo 20 mg/kg kūno svorio iki 60 mg/kg kūno svorio kiekvieną parą.

Vartojimo metodas ir būdas:

Levetiracetam SUN skirtas leisti į veną.

Rekomenduojama dozė turi būti skiedžiamas mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir lėtai, ilgiau kaip 15 min. leidžiama į veną. Gydytojams ir slaugytojams detali informacija apie tikslų Levetiracetam SUN vartojimą pateikiama 6 skyriuje.

Gydymo trukmė

Apie levetiracetamo leidimą į veną ilgiau kaip 4 dienas patyrimo nesukaupta.

Nustojus vartoti Levetiracetam SUN

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo epilepsijos, liautis gydyti Levetiracetam SUN būtina iš lėto, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo. Jeigu gydytojas nutars, kad Jus gydyti Levetiracetam SUN reikia liautis, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Levetiracetam SUN.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija) bei padidėję limfmazgiai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)

- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas, nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių

- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškus arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių

- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudyti ir mintys apie savižudybę, psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;
- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;
- raumenų silpnumas, mialgija (raumenų skausmas);
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

- infekcija;
- sumažėjęs raudonųjų visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliesdėsiai;
- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- priepuoliai gali pasunkėti arba tapti dažnesni;
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- širdies ritmo pakitimas (elektrokardiogramoje);

- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- rbdomiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti;
- karščiavimo, raumenų sąstingio, nepastovaus kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio, sumišimo, žemo sąmonės lygio derinys (tai gali būti sutrikimo, vadinamo *piktybiniu neurolepsiniu sindromu*, požymiai). Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- pasikartojančios nepageidaujamos mintys arba pojūčiai arba stiprus noras kažką daryti vėl ir vėl (obsesinis kompulsinis sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Levetiracetam SUN

Šis vaistas laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Levetiracetam SUN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas. Kiekviename ml yra 100 mg levetiracetamo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetato trihidratas, ledinė acto rūgštis, natrio chloridas, injekcinis vanduo.

Levetiracetam SUN išvaizda ir kiekis pakuotėje

Levetiracetam SUN koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus, bespalvis skystis.

Levetiracetam SUN koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas, kartono dėžutėje, kurioje yra 10 flakonų po 5 ml.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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.
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

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
tel. +44 (0) 208 848 8688

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Nurodymai, kaip taisyklingai vartoti Levetiracetam SUN, pateikti 3 skyriuje.

Viename Levetiracetam SUN koncentrato flakone yra 500 mg levetiracetamo (5 ml koncentrato po 100 mg/ml). 1 lentelėje nurodyta Levetiracetam SUN koncentrato paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg arba 3 000 mg paros dozę, padalytą į dvi dalis.

1 lentelė. Levetiracetam SUN koncentrato paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1 000 mg/parą
1 000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2 000 mg/parą
1 500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3 000 mg/parą

Šis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui, nesuvertotą kiekį reikia sunaikinti.

Tinkamumo laikas atskiedus: mikrobiologiniu požiūriu atskiestas vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Nesuvertotus iš karto, už vaisto laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas; atskiesto vaisto negalima laikyti ilgiau kaip 24 val., 2-8° C temperatūroje esant kontroliuojamoms ir patikimoms aseptinėms sąlygoms.

Nustatyta, kad Levetiracetam SUN koncentratas yra fizinėmis savybėmis suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytas skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25° C temperatūroje.

Skiedikliai:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis tirpalas