I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,013 mg päikeseloojangukollast FCF (E110)

Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Tabletti saab jagada võrdseteks annusteks

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valge kuni valkjas, ovaalse kujuga kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L64” ja poolitusjoon.

Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollane, ovaalse kujuga kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L65” ja poolitusjoon.

Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roosa, ovaalse kujuga kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L66” ja poolitusjoon.

Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valge kuni valkjas, ovaalse kujuga kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L67” ja poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levetiratsetaam on näidustatud monoteraapiana partsiaalsete krambihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 16 aasta vanusest.

Levetiratsetaam on näidustatud täiendava ravina:

- partsiaalsete krambihoogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele alates 1. kuu vanusest;
- müoklooniliste krambihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on müoklooniline epilepsia;
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood
Soovitatav annus monoteraapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12…17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihoogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest, võib ööpäevast annust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda päevas. Annuste muutmist 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas kas suuremaks või väiksemaks võib läbi viia iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine
Kui ravi levetiratsetaamiga on vaja katkestada, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)
Annuse kohaldamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Ööpäevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

[140 - vanus (aastates)] x kehakaal (kg)

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{CL_{cr}\ (ml/min)}{\text{Keha pindala } (m^2)} \times 1{,}73$$

Annuse kohaldamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens ($ml/min/1{,}73m^2$)	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500…1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50…79	500…1000 mg kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30…49	250…750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	250…500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasoleva dialüüsiga (1)	-	500…1000 mg üks kord ööpäevas (2)

(1) Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.
(2) Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250…500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohaldada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga.
See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} $ml/min/1{,}73\ m^2$ võib määrata seerumi kreatiniinisisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pikkus (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 (kuni 1-aastaste imikute puhul);
ks= 0,55 (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul);
ks= 0,7 (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohaldamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Grupp	Kreatiniini kliirens ($ml/min/1{,}73\ m^2$)	Annus ja sagedus (1)	
		1…6-kuused imikud	6…23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga kuni 50 kg

Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50…79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30…49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord päevas (2) (4)	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord päevas (3) (5)

(1) Levetiratsetaami suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitatud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.
(2) Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.
(3) Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.
(4) Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).
(5) Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohaldamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral < 60 ml/min/1,73 m^2, soovitatav ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada levetiratsetaami suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada levetiratsetaami suukaudset lahust.

Monoteraapia

Levetiracetam'i monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
Vt eeltoodud lõiku *täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12…17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem*.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2…11-aastased) ja noorukitele (12…17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Levetiracetam'i suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada levetiratsetaami suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitatud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas.
Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel.
Vt eespool lõiku „*Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12…17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem*" kõigi näidustuste puhul.

Täiendav ravi imikutele (1…6-kuused)

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Päevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus
Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel on soovitatav enne annuse valimist määrata neerufunktsioon (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus
Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv
Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, püreksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid
Epilepsiavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise tekke vähest tõusu. Mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid

igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte või käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine
Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levetiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine
Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levetiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levetiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada. Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumikanali alfaalaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine
Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levetiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed
Tablett ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Ometi on teadmata ravimi pikaaegne toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained
Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid
Täiskasvanutega läbiviidud turustamis-eelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levetiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levetiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole pediaatrilistel patsientidel tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta, kui ravimit manustatakse päevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta. Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levetiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Probenetsiid
Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levetiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat
Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib metotreksaadi suurenenud/kauem püsiva kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed
Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etünüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteroon) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid
Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol
Levetiratsetaami imendumist toit ei muutnud, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus.
Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised
Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krambihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoteraapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoteraapia.

Rasedus
Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoteraapiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoteraapiale levetiratsetaami in utero eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.
Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% kontsentratsiooni tasemest enne rasedust). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine
Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus
Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole saadaval, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu, võivad mõned patsiendid eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist kogeda unisust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Seetõttu on soovitatav nimetatud patsientidel olla ettevaatlik tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel. Patsientidele tuleb soovitada mitte autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte
Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüngiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguandmetel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsia näidustuste korral.

Loetletud kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) ja väga harv (<1/10 000).

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit			Infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
Immuunsüsteemi häired				Ravimist tingitud reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega, (DRESS-sündroom[1]), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon, vaenulikkus/agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, ebatavaline käitumine, hallutsinatsioon	Suitsiid, isiksushäire, ebatavaline mõtlemine, deliirium	Obsessiivkompulsiivne häire[2]

			id, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus		
Närvisüsteemi häired	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordinatsioon/ ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*, maliigne neuroleptiline sündroom(3)	
Silma kahjustused			Diploopia, hägune nägemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo			
Südame häired				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
Neerude ja kuseteede häired				Äge neerukahjustus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus[3]	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia/väsimus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Vigastus		

[1] Vt "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus".
[2] Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.
[3]* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitut elundit hõlmavad ülitundlikkusreaktsioonid
Levetiratsetaamiga ravitud patsientidel on harva esinenud mitut elundit hõlmavaid ülitundlikkusreaktsioone (ehk ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). See võib kliiniliselt avalduda 2 kuni 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Need reaktsioonid võivad avalduda erinevalt, kuid tüüpiliselt tekivad palavik, lööve, näoturse, lümfadenopaatiad ja hematoloogilised kõrvalekalded ning nendega võib kaasneda eri elundisüsteemide, peamiselt maksa haaratus. Kui tekib mitut elundit hõlmava ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb ravi levetiratsetaamiga lõpetada.

Anoreksia risk on kõrgem kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.
Mitmetel juhtudel täheldati pärast levetiratsetaami ärajätmist alopeetsia paranemist.
Pantsütopeenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu…4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levetiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12 kuu vanustel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutusealaseid muutusi.

Levetiratsetaami kõrvaltoimete kokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), ebatavaline käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1 kuu vanustel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga pediaatrilises mittehalvemusuuringus hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4…16-aastased). Järeldati, et levetiratsetaam ei olnud erinev (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Tulemused käitumuslikes ja tundmuslikes funktsioonides, mis osutavad levetiratsetaam-ravi saanud patsientide tervise halvenemisele, on agressiivne käitumine, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud vahendit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaamiga ravi avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivne käitumine halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Levetiratsetaami üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α-etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanismi ei ole ikka veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni.

In vitro uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca^{2+}-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja ß-karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loommudelites esile (partsiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline toime ja ohutus

Täiendravi partsiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas).
44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) hinnati levetiratsetaami efektiivsus topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1…6 kuu vanused) ja 25 mg/kg päevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud…4-aastased). Kogu päevane annus manustati 2 korda ööpäevas.

Efektiivsuse esmane näitaja oli ravile reageerinute määr (patsientide protsent, kellel esines partsiaalsete krambihoogude igapäevase esinemissageduse langus ≥50 % võrreldes esialgsega), mida määrati pimendatud tsentraallugeja abil 48-tunnise EEG-video järgi. Efektiivsuse analüüsis kasutati 109 patsiendi andmeid, kellel oli vähemalt 24 tunni nii algtaseme kui hindamise perioodi EEG-video. Ravivastus esines 43,6 % levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6 % platseeboga ravitud patsientidel. Tulemused olid kogu vanusegrupi piires ühtsed. Pikaajalise jätkuraviga saavutati 8,6% patsientidest krambivaba periood vähemalt 6 kuuks ja 7,8%-l vähemalt 1 aastaks.
Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1 aastast imikut partsiaalsete krambihoogudega, kellest ainult 13 olid alla 6 kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krambihoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemusuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 esmaselt või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partsiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR

(400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.
Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegsed antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krambihoogudega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12 aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.
Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.
58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta vähemalt 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogudega täiskasvanutel ja üle 12- aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.
72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC—krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe oli suukaudse tableti ja 4 tunnise annustamise järgse ajavahemiku järel suukaudse lahuse puhul vahemikus 1…1,7).

<u>Täiskasvanud ja noorukid</u>

<u>Imendumine</u>

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.
Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 µg/ml vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.
Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja toit seda ei mõjuta.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.
Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (< 10%). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, väärtus, mis on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatiline hüdrolüüs. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P_{450} isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdrolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P_{450} isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.
Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam põhjustab kerget CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Levetiracetam'i koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.
Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.
Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Levetiracetam'i ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.
Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6…12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Ilmne kehakaaluga täpsustuv kliirens oli ligikaudu 30% kõrgem kui täiskasvanud epileptikutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20…60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4…12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5…1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Üldkliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordse annuse (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimumi teket täheldati ligikaudu 1 tund pärast annustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens kiirem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).
Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viidi läbi 1-kuu kuni 16-aasta vanustel lastel, kehakaal korreleerus oluliselt kliirensi väärtusega (kliirens kiirenes kehakaalu suurenemisega) ning jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.
Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes (rottidel ja vähemal määral hiirtel) inimeste raviannustele sarnaste annuste manustamisel ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m^2 kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliate marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m^2 kohta) ja loodetel 1200 mg/kg päevas.
Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg päevas. 1800 mg/kg ööpäevane annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL oli emasloomadel < 200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m^2 kohta).
Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m^2 kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6…17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m^2 kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon K30
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate:
Polüvinüül alkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

500 mg polümeerikattega tabletid

Kollane raudoksiid (E172)

750 mg polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172)
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alu blisterpakend:
Üks pakend sisaldab 10, 20, 30, 50, 60, 100 või 200 tabletti.
Üheannuseline pakend (perforeeritud üheannuseline blister) sisaldab 30 x 1, 60 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBRID

250 mg:
EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

500 mg:
EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

750 mg:
EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

1000 mg:
EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. oktoober 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp sisaldab 10, 20. 30, 50, 60, 100, 200 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
30 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb käidelda vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Levetiracetam Accord 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/alu blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp sisaldab 10, 20. 30, 50, 60, 100, 200 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
30 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE (D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb käidelda vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Levetiracetam Accord 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/alu blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp sisaldab 10, 20. 30, 50, 60, 100, 200 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110). Täiendav teave pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
30 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE (D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Levetiracetam Accord 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/alu blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp sisaldab 10, 20. 30, 50, 60, 100, 200 tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
200 õhukese polümeerikattega tabletti
30 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 X 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE (D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletti PVC/alu blisterpakendis)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tabletti üheannuselises blisterpakendis)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Levetiracetam Accord 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

PVC/alu blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Levetiracetam Accord 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiracetam Accord 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

Enne selle ravimi ise või oma lapsel kasutamist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Levetiracetam Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam Accord'i kasutamist
3. Kuidas Levetiracetam Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levetiracetam Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Levetiracetam Accord ja milleks seda kasutatakse

Levetiracetam Accord on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Ravimit Levetiracetam Accord kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsiavormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetiratsetaami kasutatakse sellise epilepsiavormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit:
  - generaliseerumisega või ilma partsiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 1. kuu vanusest
  - müoklooniliste krampide (lühiajalised järsud tõmblused lihastes või lihasrühmades) raviks noorukiea müokloonilise epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. aasta vanusest
  - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam Accord´i kasutamist

Levetiracetam Accord'i ei tohi võtta
- kui olete levetiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Levetiracetam Accord´i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohaldamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiavastaste ravimitega (nagu Levetiracetam Accord), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke oma arstiga ühendust, kui teil esineb depressioon ja/ või enesetapumõtted;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises;
- epilepsia süvenemine
  Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist. Kui teil Levetiracetam Accord'i võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.
  Väga harvaesineva varase algusega epilepsia (SCN8A mutatsioonidega seotud epilepsia) korral, mis põhjustab mitut tüüpi krambihoogusid ja oskuste kadumist, võite märgata, et krambihood jäävad ravi ajal püsima või süvenevad.

Lapsed ja noorukid

- Levetiracetam Accord ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina (monoteraapia).

Muud ravimid ja Levetiracetam Accord
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.
Te ei tohi ravimi võtmist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.
Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.
Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Levetiracetam Accord võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see ravim võib muuta teid uniseks. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Levetiracetam Accord´i 750 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).
Värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.
Teised Levetiracetam Accord´i tablettide tugevused ei sisalda seda abiainet.

3. Kuidas Levetiracetam Accord'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke selline arv tablette, nagu arst on teile öelnud.
Ravimit Levetiracetam Accord tuleb võtta kaks korda päevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Täiendav ravi ja monoteraapia (alates 16 aasta vanusest)

- **Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12…17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**
  Soovitatav igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.
  Ravi alustamisel Levetiracetam Accord'iga kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.
  Näide: kui teie ettenähtud ööpäevane annus on 1000 mg, siis on teie vähendatud algannus üks 250 mg tablett hommikul ja üks 250 mg tablett õhtul ja annust suurendatakse järk-järgult 2 nädala jooksul 1000 mg-ni ööpäevas.

- **Noorukid (12…17 aastat) kehakaaluga 50 kg või vähem:**
  Teie arst määrab teile teie kehakaalu ja annuse põhjal kõige sobivama Levetiracetam Accord'i ravimvormi.

- **Annus imikutele (1...23 kuud) ja lastele (2…11-aastased) kehakaaluga alla 50 kg:**
  Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama Levetiracetam Accord'i ravimvormi.

  Suukaudne lahus on sobivam ravimvorm imikutele ja alla 6-aastastele lastele ning lastele ja noorukitele (6…17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ning olukorras, mil tablettidega ei ole võimalik saavutada soovitatud ravimiannust.

Manustamine:
Neelake Levetiracetam Accord'i tabletid koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäis vett). Levetiracetam Accord'i võib võtta toiduga või ilma. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse.

Ravi kestus:
- Levetiracetam Accord'i kasutatakse n.ö pikaajalises ravis. Te peate ravi Levetiracetam Accord'iga jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krambihood sageneda.

Kui te võtate Levetiracetam Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Levetiracetam Accord'i üleannustamisel võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, ärevus, agressiivsus, teadvuse häired, hingamise aeglustumine ja kooma.
Kui te võtsite rohkem tablette kui ette nähtud, kontakteeruge oma arstiga. Teie arst korraldab parima võimaliku ravi üleannustamise korral.

Kui te unustate Levetiracetam Accord'i võtta
Kontakteeruge oma arstiga, kui unustasite ühe või enam annuseid võtta.
Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Levetiracetam Accord'i võtmise
Kui te katkestate ravi, tuleb Levetiracetam Accord'i võtmine ära jätta järk-järgult, et vältida krambihoogude sagenemist.
Kui teie arst otsustab ravi Levetiracetam Accord'iga katkestada, juhendab ta teid seda tegema järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõrituse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrgenenud tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja keha teiste elundite haaratus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahkluude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada ville ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);
- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised nähud, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Ravi alguses või annuse suurendamisel kõrvaltoimed, nagu unisus, väsimus ja pearinglus on sageli. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):
- nasofarüngiit;
- somnolentsus (unisus);
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
- anoreksia (isukaotus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krambid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kaalulangus, kaalutõus;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;

- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordinatsioon/ataksia (koordineeritud liigutuste häired);
- paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadu);
- diploopia (kahelinägemine), ähmane nägemine;
- tõusnud/kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes;
- juustekadu, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõrituse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), ebanormaalne mõtlemine (aeglane mõtlemine, võimetus kontsentreeruda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, rindkere ja jäsemete kontrollimatud lihastõmblused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silma de ja genitaalide piirkonnas *(Stevensi-Johnsoni sündroom)* ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui, kui 30%-l nahapinnast *(toksiline epidermaalne nekrolüüs).*
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihasjäikuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):
- korduvad soovimatud mõtted või tajud või tung teha midagi üha uuesti ja uuesti (obsessiivkompulsiivne häire).

<u>Kõrvaltoimetest teatamine</u>
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Levetiracetam Accord’i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast ”EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Levetiracetam Accord sisaldab:
Toimeaine on levetiratsetaam.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg, 500 mg, 750 mg või 1000 mg levetiratsetaami.

Tableti sisu:
Naatriumkroskarmelloos, povidoon K30, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (E470b).

Õhuke polümeerikate sisaldab:
250 mg:
Polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk

500 mg:
Polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172)

750 mg:
Polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172), päikeseloojangukollane FCF (E110)

1000 mg:
Polüvinüül alkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk

Kuidas Levetiracetam Accord välja näeb ja pakendi sisu
250 mg:
Valge kuni valkjas, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L64” ja poolitusjoon.

500 mg:
Kollane, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L65” ja poolitusjoon.

750 mg:
Roosa, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L66” ja poolitusjoon.

1000 mg:
Valge kuni valkjas, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud märgistus „L67” ja poolitusjoon.

Levetiracetam Accord õhukese polümeerikattega 250 mg, 500 mg, 750 mg and 1000 mg tabletid on pakitud PVC/alu blister pakendisse. Blistrid on pakendatud pakendi infolehte ja 10, 20, 30, 50, 60, 100 või 200 tabletti sisaldavatesse karpidesse. Lisaks sellele on tabletid samuti saadaval ühikannuse blisterpakendis, mis on pakendatud 30 x 1, 60 x 1 või 100 x 1 tabletti sisaldavatesse pakenditesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja
Müügiloa hoidja
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Kreeka

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.