

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

5 ml viaal sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks viaal sisaldab 19 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levetiracetam Hospira on näidustatud monoteerapiana partsiaalsete krampihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Levetiracetam Hospira on näidustatud täiendava ravina:

- partsiaalsete krampihoogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele ja lastele alates 4 aasta vanusest.
- müoklooniliste krampihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Levetiracetam Hospira kontsentraat on alternatiivne ravivõimalus patsientidele, kellel ajutiselt ei ole võimalik suukaudselt ravimit manustada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Levetiracetam Hospira ravi võib teostada intravenoosselt või suukaudu manustatuna.

Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele või vastupidi on võimalik läbi viia koheselt, ilma tiitrimata. Kogu ööpäevane annus ja manustamissagedus peab jääma samaks.

Partsiaalsed krampihood

Soovitav annus monoteerapiana (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 või rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krampihoogude 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 vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 4 aasta vanusest

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

Ravi kestus

Puuduvad andmed pikema kui 4 päeva kestva intravenoosse levitiratsetaam-ravi kohta.

Ravi katkestamine

Kui on vajadus levitiratsetaam-ravi katkestamiseks, 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; lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt allpool lõik „Neerukahjustus“).

Neerukahjustus

Päevane 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 kreatiniinisalduse järgi (mg/dl), kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

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

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

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele ja noorukitele kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500 kuni 1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500 kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250 kuni 750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	250 kuni 500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	500 kuni 1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada 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/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

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

Annuse kohandamine neerukahjustusega lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m ²)	Annus ja manustamissagedus
		Lapsed alates 4. eluaastast ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust.

Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral < 60 ml/min/1,73m² soovitatav ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

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

Monoteraapia

Levetiratsetaami 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 krampihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma

Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem“.

Täiendav ravi lastele vanuses 4...11 aastat ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg
Algannus on 10 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada kuni 30 mg/kg kaks korda päevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi ületada 10 mg/kg kaks korda päevas. Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Annused lastele, kelle kehakaal on 50 kg või üle selle, on kõigi näidustuste puhul samad, mis täiskasvanutel.

Kõigi näidustuste puhul vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem“.

Annuse soovitusel lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus:	Maksimaalne annus:
	10 mg/kg kaks korda ööpäevas	30 mg/kg kaks korda ööpäevas
15 kg ⁽¹⁾	150 mg kaks korda ööpäevas	450 mg kaks korda ööpäevas
20 kg ⁽¹⁾	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
25 kg	250 mg kaks korda ööpäevas	750 mg kaks korda ööpäevas
Alates 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaks korda ööpäevas	1500 mg kaks korda ööpäevas

⁽¹⁾ Lapsed kehakaaluga 25 kg või alla selle peaksid ravi alustama eelistatult Levetiracetam Hospira 100 mg/ml suukaudse lahusega.

⁽²⁾ Annused lastele ja noorukitele kehakaaluga 50 kg või üle selle on samad, mis täiskasvanutel.

Täiendav ravi imikutele ja alla 4-aastastele lastele

Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentradi ohutus ja efektiivsus imikutel ja alla 4-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Informatsioon olemasolevate andmete kohta on lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitused puuduvad.

Manustamisviis

Levetiracetam Hospira kontsentraat on ainult intravenoosseks kasutamiseks, vajalik annus tuleb lahjendada vähemalt 100 milliliitris sobivas lahustis ning manustada 15-minutilise intravenoosse infusioonina (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt

lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mille aeg tekkeni jääb vahemikku mõnest päevast kuni mitme kuuni.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vererakkude arvu vähenemist (neutropeeniat, agranulotsütoosi, leukopeeniat, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täisvere analüüsi soovitatakse patsientidele, kellel esineb väljendunud nõrkus, pürekstia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiaavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle mehhanism ei ole 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 ja käitumise ilmingust kohe 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 naatriumkanali alfa-alaüksuse 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

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

Abiained

Selle ravimi iga viaal sisaldab 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi maksimaalse üksikannuse kohta (0,8 mmol või 19 mg viaali kohta), mis on võrdne 2,85%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Seda tuleb arvestada ravimi manustamisel madala soolasisaldusega dieedil olevatele patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletuleku-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 tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, 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 kohandamine 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 suurenenud/pikenenud metotreksaadi 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 (etünnüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) 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.

Alkohol

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 monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiana 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. Monoterapiale levetiratsetaamiga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval piiratud andmed. Kahe populatsioonipõhise registril põhineva jälgimisuringu andmed, mis põhinevad suuresti samal Põhjamaade andmekogumil, ja mis hõlmavad enam kui 1000 last, kes sündisid epilepsiaga naistele, kes puutusid sünnituseelselt kokku levetiratsetaami monoterapiaga, ei esinenud autismispektri häirete või vaimse puude suuremat riski, kui võrrelda neid lastega, kes sündisid epilepsiaga naistele, kes ei puutunud kokku epilepsiaavastase ravimiga *in utero*. Laste keskmine järelkontrolli aeg levetiratsetaami rühmas oli lühem võrreldes laste rühmaga, kes ei puutunud kokku epilepsiaavastase ravimiga (näiteks ühes uuringus 4,4 aastat vs 6,8 aastat).

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse, et 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 ilmnunud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). 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 ilmnunud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid 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 platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koondtulemustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levettiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Kuna levetiratsetaami intravenoosse manustamise kohta ei ole veel piisavalt andmeid ja kuna suukaudse

ning intravenoosse ravimvormi biosaadavused on võrdsed, põhinevad intravenoosse levetiratsetaami ohutusandmed levetiratsetaami suukaudse ravimvormi omadel.

Kõrvaltoimete loetelu

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

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüingit			Infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
Immuunsüsteemi häired				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos 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, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus / meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv-kompulsiivne häire ⁽²⁾
Närvisüsteemi häired	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, peeringlus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordineerimise häired / ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maligne neuroleptiline sündroom ⁽³⁾	
Silma kahjustused			Diploopia, hägune nägemine		

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo			
Südame häired				Elektrokardio- grammil QT-intervall pikenenud	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired			Kõrvalekalded maksa- funktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epider- maalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiinfosfo- kinaasi sisalduse suurenemine ⁽³⁾	
Neerude ja kuseteede häired				Äge neerukahjustus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenial/ 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 haigus. 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 epilepsia imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga kliiniliste 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%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), tavalisest erinev käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et levetiratsetaam ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad 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 rühm: 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 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+} ionide sisaldust, pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiinitundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valg 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 loomudelites 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 efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, 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 esialgsesega 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-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrollitud 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 krampihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamast vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partsiaalsete krampihoogudega imikut, kellest ainult 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krampihoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiaga tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalevemuuringus 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 krampid või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid. 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 samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müoklooniliste krampihoogudega 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 epilepsiaga primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogudega täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

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, lapsee absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid (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

Farmakokineetilist profiili on iseloomustatud suukaudse manustamise järgselt. Levetiratsetaami ühekordne 1500 mg annus lahjendatuna 100 ml sobivas lahustis ja manustatud 15-minutilise intravenoosse infusioonina on bioekvivalentne suukaudselt manustatud 1500 mg levetiratsetaami annusega, võetud kolme 500 mg tabletina.

Määramised on tehtud kuni 4000 mg annusega lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega ja annusega kuni 2500 mg lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega infundeerituna 5-minutilise infusioonina. Farmakokineetilises ja ohutuse profiilis ei täheldatud ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Määratud on ka levetiratsetaami ajast sõltumatu farmakokineetiline profiil 1500 mg intravenoosse manustamise järgselt 4 päeva jooksul kaks korda ööpäevas.

Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täiskasvanud ja noorukid

Jaotumine

17 isikul täheldati plasmakontsentratsiooni maksimumi (C_{max}) $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmeetiline keskmine $\pm$ standardhälve), mis tekkis ühekordse intravenoosse annuse 1500 mg 15-minutilise infusiooni järgselt.

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud ($< 10\%$). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu $0,5...0,7 \text{ l/kg}$, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P450 isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs 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 P450 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 kergelt 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 levetiratsetaami koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7 ± 1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamistest 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 nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida levetiratsetaami 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 keskmise raskusega 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)

Lastel ei ole farmakokineetikat intravenoosse manustamise järgselt uuritud. Toetudes levetiratsetaami farmakokineetika parameetritele, mis on saadud intravenoosse manustamise järgselt täiskasvanutel ning suukaudse manustamise järgselt lastel, võib siiski oodata, et ravimi kontsentratsioon (AUC) lastel vanuses 4...12 aastat intravenoosse ja suukaudse manustamise järgselt on sarnane.

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

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 tundi pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu 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 ilmnenu 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/m² 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 anomaaliatega 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 ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas 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/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levitiratsetaami. NOAEL oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² 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/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattri hüdraat
Jää-äädikhape
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

Lahjendatud ravimi kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud säilitamisel PVC kotis 24 tunni jooksul temperatuuridel 30 °C ja 2...8 °C. Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml klaasviaal (tüüp I), mis on suletud bromobutüülkummist korgiga ja kaetud alumiiniumist äratõmmatava kaanega.

Üks karp sisaldab 10 või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tabelis 1 on toodud Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraadi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks koguanuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguanus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ööpäevas

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraat on leitud olevat füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega:

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahus

Osakeste või värvuse muutuse olemasolul lahust mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08 jaanuar 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20 november 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://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

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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 toimingud 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 Raviameti 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 10 või 25 viaaliga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg/5 ml levetiratsetaami
Üks ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami

3. ABIAINED

Teised koostisosad on naatriumatsetaattri hüdraat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehtelt

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg/5 ml

10 viaali
25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Enne kasutamist lahjendada

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni
Kasutada kohe pärast lahjendamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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 VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

5 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
levetiratsetaam
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni
Kasutada kohe pärast lahjendamist.

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat levetiratsetaam

Enne selle ravimi kasutamist endal või oma lapsel 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 kõrvaltoime, 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 Hospira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam Hospira kasutamist
3. Kuidas Levetiracetam Hospira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levetiracetam Hospira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Levetiracetam Hospira ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Ravimit Levetiracetam Hospira kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partsiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). 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 4 aasta vanusest.
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmblused) 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).

Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraat on alternatiiviks patsientidele, kellele ei ole ajutiselt võimalik manustada suukaudset ravimvormi.

2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam Hospira kasutamist

Levetiracetam Hospira't ei tohi kasutada

- kui olete levetiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Levetiracetam Hospira kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige oma arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohandamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun oma arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Levetiracetam Hospira), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, 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 Hospira 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 Hospira ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Levetiracetam Hospira

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. Levetiracetam Hospira't võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi kasutamist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada. Kaks uuringut ei viita autismi või vaimse puude suuremale riskile lastel, kes sündisid emadele, keda raviti raseduse ajal levetiratsetaamiga. Siiski on saadaolevad andmed levetiratsetaami mõju kohta laste neuroloogilisele arengule piiratud.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Levetiracetam Hospira võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda mehhanisme või 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 Hospira sisaldab naatriumi

Maksimaalne ühekordne annus Levetiracetam Hospira kontsentraati sisaldab 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi (0,8 mmol või 19 mg naatriumi viaali kohta). See on võrdne 2,85%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sellega peate arvestama, kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Levetiracetam Hospira't kasutada

Arst või meditsiiniõde manustab teile Levetiracetam Hospira't intravenoosse infusioonina. Levetiracetam Hospira't manustatakse kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, iga päev enam-vähem samal ajal.

Intravenoosne ravimvorm on alternatiiviks teie suukaudsele ravile. Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele manustamisele võib toimuda otse, ilma annust tiitrimata. Teie ööpäevane koguanus ja manustamissagedus jäävad samaks.

Täiendav ravi ja monoterapia (alates 16 aasta vanusest)

Täiskasvanud ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem:

Soovitav igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

Levetiracetam Hospira-ravi alustamisel kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.

Annus lastele (4...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg:

Soovitav annus on vahemikus 20 mg/kehakaalu kg kohta kuni 60 mg/kehakaalu kg kohta iga päev.

Manustamisviis ja meetod

Levetiracetam Hospira on intravenoosseks manustamiseks.

Soovitav annus lahjendatakse vähemalt 100 ml sobiva lahustiga ja infundeeritakse 15 minuti jooksul.

Arstide ja meditsiiniõdede jaoks on detailsem juhis Levetiracetam Hospira korrektseks manustamiseks lõigus 6.

Ravi kestus

- Puudub kogemus levetiracetami intravenoosse manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui 4 päeva.

Kui te lõpetate Levetiracetam Hospira kasutamise:

Kui te katkestate ravi, tuleb Levetiracetam Hospira kasutamisest loobuda järk-järgult, et vältida krampide ägenemist.

Kui teie arst otsustab ravi ravimiga Levetiracetam Hospira katkestada, õpetab 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.

Teavitage kohe oma arsti või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui teil ilmnevad järgmised sümptomid:

- nõrkus, uimasus või pearinglus või hingamisraskused, sest need võivad viidata tõsisele allergilisele (anafülaktilisele) reaktsioonile;
- näo-, huulte-, keele- ja kurguturse (Quincke ödeem);
- gripitaolised sümptomid ja lööve näol, millele järgneb ulatuslik lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide suurenenud sisaldus vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja keha teiste elundite haaratus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS sündroom]);
- sümptomitena vähene uriinikogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ja jalgade, pahklude või jalalabade turse, mis võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnuseks;

- 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);
- ulatuslik lööve villide ja ketendava nahaga, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- veelgi tõsisem lööbe vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30% kehapinnast (toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui kõrvalseisja märkab teie puhul segasusseisundit, somnolentsi (unisust), amneesiat (mäluaotust), mälu halvenemist (hajameelsust), ebatavalist käitumist või teisi neuroloogilisi nähte, sealhulgas tahtmatuid või kontrollimatuid liigutusi. Need sümptomid võivad viidata entsefalopaatialle.

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

Väga sage: võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st

- ninaneelupõletik;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- anoreksia (isutus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krampid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (seedehäire), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mäluaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordineerimine/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumise võime kadumine);
- diploopia (kahelinägemine), hägune nägemine;
- tõusnud/kõrvalekalduvad väärtused maksafunktsiooni testides;
- juuste väljalangemine, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv: võivad tekkida 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 kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), mõtlemishäired (aeglane mõtlemine, võimetus keskenduda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krampid võivad süveneda või sagedamini esineda;

- pea ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- maksaprobleemid, nt maksapuudulikkus, hepatiit;
- neerufunktsiooni järsk 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 ja genitaalide piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist 30%-l nahapinnast (toksiiline epidermaalne nekrolüüs);
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt suurem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihaskõvuse, 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: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000-st

- korduvad soovimatud mõtted või tajud või tung teha midagi üha uuesti ja uuesti (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

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 Hospira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja kartongkarbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Levetiracetam Hospira sisaldab

- Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattriühüdraat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi (Levetiracetam Hospira sisaldab naatriumi vt lõik 2).

Kuidas Levetiracetam Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge, värvitu lahus. Levetiracetam Hospira infusioonilahuse kontsentraadi 5 ml viaal on kartongpakendis, mis sisaldab 10 või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised Levetiracetam Hospira korrektseks kasutamiseks on antud lõigus 3.

Üks viaal Levetiracetam Hospira kontsentraati sisaldab 500 mg levetiracetami (5 ml kontsentraati sisaldusega 100 mg/ml). Tabelis 1 on toodud Levetiracetam Hospira kontsentraadi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks koguannuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Levetiracetam Hospira kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguanus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ ööpäevas

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Valmislahuse kõlblikkusaeg:

Lahjendatud ravimi kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud säilitamisel PVC kotis 24 tunni jooksul temperatuuridel 30 °C ja 2...8 °C. Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Levetiracetam Hospira kontsentraat on füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajatega:

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahus