

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami

Levetiracetam ratiopharm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami

Levetiracetam ratiopharm 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 (tabletid)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
250 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, piklikud ja ühel küljel on poolitusjoon.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed ja ühel küljel on poolitusjoon.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
750 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, piklikud ja mõlemal küljel on poolitusjoon.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud ja mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levetiracetam ratiopharm on näidustatud monoteerapiana partsiaalsete krampihogude, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 16 aasta vanusest.

Levetiracetam ratiopharm on näidustatud täiendava ravina

- partsiaalsete krampihogude korral, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krampihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest,

- kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

Soovitav annus monoterapiiana (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 päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude 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 päevas. 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 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, siis 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

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohaldage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CLcr) ml/min. CLcr ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl), kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

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

Seejärel kohandatakse CLcr keha pindalale (BSA) järgnevalt:

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

Keha pindala (m²)

Annuse kohaldamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg

Rühm	Kreatiini kliirens (ml/min/1,73 m ²)	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda päevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda päevas
Mõõdukas	30...49	250...750 mg kaks korda päevas
Raske	< 30	250...500 mg kaks korda päevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord päevas ⁽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 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/1,73m² võib määrata seerumi kreatiiniisisalduse järgi (mg/dl), kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

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	Kreatiini 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 kaks korda päevas	10...30 mg/kg kaks korda päevas
Kerge	50...79	7...14 mg/kg kaks korda päevas	10...20 mg/kg kaks korda päevas
Mõõduka	30...49	3,5...10,5 mg/kg kaks korda päevas	5...15 mg/kg kaks korda päevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg kaks korda päevas	5...10 mg/kg kaks korda päevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	-	7...14 mg/ üks kord päevas ⁽²⁾⁽⁴⁾	10...20 mg/kg üks kord päevas ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudset lahust tuleb kasutada alla 250 mg annuste jaoks, 250 mg kaupa mittejaguva annuse korral juhul, kui soovitatav annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisega, ja patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg.

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/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 $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vaja päevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

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

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutele ja alla 6 aasta vanustele lastele. Levetiracetam ratiopharm 100 mg /ml suukaudne lahus on eelistatud kasutamiseks lastele. Lisaks, kui kättesaadavad annuse tugevused ei sobi lastele kehakaaluga alla 25 kg, patsientidele, kes ei ole võimelised neelama tablette või alla 250 mg annuste manustamiseks. Kõigil eelpool mainitud juhtudel tuleb kasutada Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudset lahust.

Monoteraapia

Levetiracetam ratiopharm 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 eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 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 ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus on eelistatud kasutamiseks imikutele ja alla 6 aasta vanustele lastele.

6-aastastel ja vanematel lastel tuleb kasutada Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral, 250 mg kaupa mittejaguva annuse korral juhul, kui soovitatav annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisega, ja 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 125 mg kaks korda ööpäevas; maksimumannus on 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 vanuses 1...6-kuud

Imikutele peab kasutama suukaudset lahust.

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 abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb 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, püreeksia, 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 platseebokontrollitud 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 ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga 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-alaüksus 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 lastel vanuses alla 6-eluaastat.

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

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. Kuid 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 päevas), 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 aeglustumisest, mis viib metotreksaadi suurenenud/kauakestvama kontsentratsioonini veres, mis võib lõppeda mürgistusega. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg päevas 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 krampihooge, 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 väärengute 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 väärengute suuremale riskile. Monoterapiale levetiratsetaamiga *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 ravim 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 käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu, võivad mõned patsiendid eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist kogeda unisust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. 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: nasofarüingiiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguanalüüsil. Nimetatud andmeid on täendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning

ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste 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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsüsteemide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Nasofarüngiit			Infektsioon	
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		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**
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus,	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordineeritus/	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia,	

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemi</u> <u>klasse</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
		letargia, treemor	ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja</u> <u>labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame</u> <u>häired</u>				Elektrokardiog rammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoors</u> <u>ed, rindkere</u> <u>ja</u> <u>mediastiinu</u> <u>mi häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsioo ni testide väärtustes	Maksapuudulik kus, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja</u> <u>nahaaluskoe</u> <u>kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekroolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste,</u> <u>luustiku ja</u> <u>sidekoe</u> <u>kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfo kinaasi taseme tõus*	
<u>Üldised</u> <u>häired ja</u> <u>manustamisk</u> <u>oha</u> <u>reaktsioonid</u>		Asteenias/ väsimus			

<u>MedDRA</u> <u>organsüste</u> <u>mide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Vigastus,</u> <u>mürgistus ja</u> <u>protseduuri</u> <u>tüüstitused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on Jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte Jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Lapsed

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

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Pediaatriliste platseebokontrollitud 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%), 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 platseebokontrollitud 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 levetiratsetaam-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 müügiloo 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 preparaadid, 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+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca^{2+} -kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -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 loomudelites esile (partsiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-convulsandi 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

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

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18nädalat. 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

Pediaatrilistel patsientidel (4...16-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg/päevas (manustati kaks korda päevas). 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.

Pediaatrilistel patsientidel (1 kuu...4-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 nädalat. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg päevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg päevas kuni 40 mg/kg päevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg päevas kuni 50 mg/kg päevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu päevane annus manustati 2 korda päevas.

Efektiivsust hinnati vastusmääraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partsiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravivastus esines 43,6% levetiratsetaam-ravi saanutel ja 19,6% platseebogrupi patsientidel. Tulemused olid ühilduvad kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul.

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

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, äsja diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehaldvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja 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 päevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg päevas) 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

Täiendravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrollitud 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 päevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrollitud topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapse 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 päevas ning laste annuseks 60 mg/kg/päevas, 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).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

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 päevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei muuda toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Ei levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit 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 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 ainete tähtsate aineainetega 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 reaalne 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 umbes 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 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 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/päevas) 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.

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

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epileptilistele 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).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu tõusuga tõusis ka kliirens) ja distributsiooni mahuga. 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 mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannuste sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinisel 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/päevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg päevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg päevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti vääraarengute/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 päevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² 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 päevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg päevas ja loodetel 200 mg/kg päevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg päevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli \geq 1800 mg/kg päevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg/päevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Makrogool 6000
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon A
Pulbristatud tselluloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464); mikrokristalliline tselluloos (460); makrogool 40 stearaat, I tüüp; titaandioksiid (anataas, E171); kollane raudoksiid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464); mikrokristalliline tselluloos (460); makrogool 40 stearaat, I tüüp; titaandioksiid (anataas, E171); kollane raudoksiid (E172); punane raudoksiid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464); mikrokristalliline tselluloos (460); makrogool 40 stearaat, I tüüp; titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Alumiinium blisterpakend

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakend, mis sisaldab 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või hulgipakend, mis sisaldab 200 (2 100-tabletilist pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakend, mis sisaldab 10, 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või hulgipakend, mis sisaldab 120 (2 60st pakendit) või 200 (2 100-tabletilist pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakend, mis sisaldab 20, 30, 50, 60, 80 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või hulgipakend, mis sisaldab 200 (2 100-tabletilist pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakend, mis sisaldab 10, 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või hulgipakend, mis sisaldab 200 (2 100-tabletilist pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008
EU/1/11/702/009

Levetiracetam ratiopharm 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015
EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020

EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023
EU/1/11/702/024

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030
EU/1/11/702/031

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiracetami.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml sisaldab 1.4 mg metüülparahüdroksübensoaati (E218), 0.27 mg propüülparahüdroksübensoaati (E216) ja 3.1 mg kaaliumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge vedelik

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levetiracetam ratiopharm on näidustatud monoteerapiana partsiaalsete krambihogude, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 16 aasta vanusest.

Levetiracetam ratiopharm on näidustatud täiendava ravina

- partsiaalsete krambihogude korral, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

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 päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude 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 päevas. 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 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, siis 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

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohaldage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CLcr) ml/min. CLcr ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl), kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

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

Seejärel kohandatakse CLcr keha pindalale (BSA) järgnevalt:

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

Annuse kohaldamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m ²)	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda päevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda päevas
Mõõdukas	30...49	250...750 mg kaks korda päevas
Raske	< 30	250...500 mg kaks korda päevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord päevas ⁽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/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl), kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

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 kaks korda päevas	10...30 mg/kg kaks korda päevas
Kerge	50...79	7...14 mg/kg kaks korda päevas	10...20 mg/kg kaks korda päevas
Mõõduka	30...49	3,5...10,5 mg/kg kaks korda päevas	5...15 mg/kg kaks korda päevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg kaks korda päevas	5...10 mg/kg kaks korda päevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	-	7...14 mg/ üks kord päevas ^{(2) (4)}	10...20 mg/kg üks kord päevas ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudset lahust tuleb kasutada alla 250 mg annuste korral, 250 mg kaupa mitte jaguva annuse korral juhul, kui soovitatav annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisega, ja patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg.

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/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/1,73m² vaja päevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

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

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus on eelistatud kasutamiseks imikutele ja alla 6 aasta vanustele lastele. Lisaks, kui kättesaadavad annuse tugevused ei sobi lastele kehakaaluga alla 25 kg, patsientidele, kes ei ole võimelised neelama tablette või alla 250 mg annuste manustamiseks.

Monoteraapia

Levetiracetam ratiopharm 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 kuni 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

Algannus on 10 mg/kg kaks korda päevas.
 Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg/kg võrra kaks korda ööpäevas iga 2 nädala järel, kuni 30 mg/kg kaks korda ööpäevas. 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.

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 või rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Annusesoovitused imikutele (alates 6. elukuust), lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus: 10 mg/kg kaks korda päevas	Maksimaalne annus: 30 mg/kg kaks korda päevas
6 kg ⁽¹⁾	60 mg kaks korda päevas	180 mg kaks korda päevas
10 kg ⁽¹⁾	100 mg kaks korda päevas	300 mg kaks korda päevas
15 kg ⁽¹⁾	150 mg kaks korda päevas	450 mg kaks korda päevas
20 kg ⁽¹⁾	200 mg kaks korda päevas	600 mg kaks korda päevas
25 kg	250 mg kaks korda päevas	750 mg kaks korda päevas

Alates 50 kg ⁽²⁾ 500 mg kaks korda päevas 1500 mg kaks korda päevas

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

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

Täiendav ravi imikutele vanuses 1...6-kuused

Algannus on 7 mg/kg kaks korda päevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 7 mg/kg võrra kaks korda ööpäevas iga 2 nädala järel kuni soovitatud annuseni 21 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas. Tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust.

Imikud peaksid ravi alustama Levetiracetam ratiopharmi 100 mg/ml suukaudse lahusega.

Annusesoovitused imikutele vanuses 1 kuni 6 kuud

Kehakaal	Algannus: 7 mg/kg kaks korda päevas	Maksimaalne annus: 21 mg/kg kaks korda päevas
4 kg	28 mg (0,3 ml) kaks korda päevas	84 mg (0,85 ml) kaks korda päevas
5 kg	35 mg (0,35 ml) kaks korda päevas	105 mg (1,05 ml) kaks korda päevas
7 kg	49 mg (0,5 ml) kaks korda päevas	147 mg (1,5 ml) kaks korda päevas

Saadaval on kolm pakendi suurust:

- 300 ml pudel koos 10 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 1000 mg levetiratsetaami). Süstla skaala on vahemikuga 0,25 ml (vastab 25 mg-le). Selline pakendi suurus tuleb välja kirjutada 4-aastastele ja vanematele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele.
- 150 ml pudel koos 3 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 300 mg levetiratsetaami). Süstla skaala on vahemikuga 0,1 ml (vastab 10 mg-le). Et olla kindel annustamise täpsuses peab see olema väljakirjutatud imikutele ja väikelastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.
- 150 ml pudel koos 1 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 100 mg levetiratsetaami). Süstla skaala on vahemikuga 0,05 ml (vastab 5 mg-le). Et olla kindel annustamise täpsuses peab see olema väljakirjutatud imikutele 1 kuni 6 kuud.

Manustamisviis

Suukaudset lahust võib lahjendada klaasitäies vees või imiku joogipudelis ja seda võib võtta ilma või koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb 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, püreeksia, 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 platseebokontrollitud 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 ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulisele 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 levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami 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-alaüksus 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 levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Tablett ei ole kohandatud kasutamiseks alla 6-kuulistel imikutel.

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

Abiained:

Metüülparahüdroksübensoaat (E218) ja propüülparahüdroksübensoaat (E216)
Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (tõenäoliselt hiliseid).

Kaalium

Ravim sisaldab 1.2 mmol (või 46.65 mg) kaaliumi 15 ml kohta. Seda tuleb arvesse võtta langenud neerufunktsiooniga patsientide ja kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 15 ml-s, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

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

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole pediaatrilistel patsientidel tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoitete 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. Kuid andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutataval lastel 20% suurem. Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda päevas), 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 aeglustumisest, mis viib metotreksaadi suurenenud/kauakestvama kontsentratsioonini veres, mis võib lõppeda mürgistusega. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiol ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg päevas 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 krampihoo, 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 väärengute 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 väärengute suuremale riskile. Monoterapiale levetiratsetaamiga *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 ravim 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 käsitlemise võimet.

Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu, võivad mõned patsiendid eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist kogeda unisust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. 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: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguanalüüsil. 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 epilepsianäidustuste 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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemi</u> <u>klasse</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarün giit			Infektsioon	
<u>Vere ja</u> <u>lümfisüsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia: neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus-</u> <u>ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	
<u>Psühhiaatrilised</u> <u>häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärritus	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**
<u>Närvisüsteemi</u> <u>häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordineerimine/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maligne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		

<u>MedDRA organsüsteemide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame häired</u>				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfo kinaasi taseme tõus*	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>		Asteenia/väsimus			
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on Jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte Jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Pediaatriliste platseebokontrollitud 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%), 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 platseebokontrollitud pediaatrilises mittehalvemusuuringus hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krampihoogudega 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 levetiratsetaam-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 kõigest 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 preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinsetamiidi 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+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca^{2+} -kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -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 kutsus paljudes loomudelites esile (partiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Lapsed

Pediaatrilistel patsientidel (4...16-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg/päevas (manustati kaks korda päevas).

44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihogude 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.

Pediaatrilistel patsientidel (1 kuu...4-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 nädalat. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg päevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg päevas kuni 40 mg/kg päevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg päevas kuni 50 mg/kg päevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu päevane annus manustati 2 korda päevas.

Efektiivsust hinnati vastusmääraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partsiaalsete krambihogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravivastus esines 43,6% levetiratsetaam-ravi saanutel ja 19,6% platseebogrupi patsientidel. Tulemused olid ühilduvad kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul.

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

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, äsja diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja 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 päevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg päevas) 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.

Täiendravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrollitud 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 päevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrollitud topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi

epilepsia, lapse 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 päevas ning laste annuseks 60 mg/kg/päevas, 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).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

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 päevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei muuda toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Ei levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levettiratsetaami 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 ensümaatilise hüdrolyüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P450 isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdrolyüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülilimisel (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, 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 umbes 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 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 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/päevas) 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.

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

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epileptilistele lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levitiratsetaam 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).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu tõusuga tõusis ka kliirens) ja distributsiooni mahuga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levitiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinisel 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/päevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg päevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg päevas) 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 päevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² 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 päevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg päevas ja loodetel 200 mg/kg päevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg päevas levitiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1800 mg/kg päevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähenes (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg/päevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalkaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Metüülparahüdroksübensoat (E218)
Propüülparahüdroksübensoat (E216)
Atsesulfaamkaalium (E950)
Viinamarja maitseaine
Tsitraathappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud
Pärast esmast avamist 4 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

300 ml pruun klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 10 mg gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adapteriga (polüetüleen).

150 ml pruun klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 3 ml gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adapteriga (polüetüleen).

150 ml pruun klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 1 ml gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adapteriga (polüetüleen).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/001
EU/1/11/702/002
EU/1/11/702/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 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(AD) TOOTJA(D)**
- 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(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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 veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

20 õhukese polümeeriga tabletti
30 õhukese polümeeriga tabletti
50 õhukese polümeeriga tabletti
60 õhukese polümeeriga tabletti
100 õhukese polümeeriga 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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

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

levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi ümbrispakendi kleebis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 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

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend 200 (2 100st pakendit) 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

Vt välispakendit

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/009

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot
Vt välispakendit

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Hulgipakendi karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeeriga tabletti

Hulgipakendi komponente ei müüda eraldi

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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/009

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ratiopharm

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeeriga tabletti
20 õhukese polümeeriga tabletti
30 õhukese polümeeriga tabletti
50 õhukese polümeeriga tabletti
60 õhukese polümeeriga tabletti
100 õhukese polümeeriga 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 RAVIMRAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi ümbrispakendi kleebis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 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

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend 120 (2 60st pakendit)

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. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Vt välispakendit

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot
Vt välispakendit

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Hulgipakendi karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeeriga tabletti

Hulgipakendi komponente ei müüda eraldi

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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 500 mg tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ratiopharm

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

20 õhukese polümeeriga tabletti
30 õhukese polümeeriga tabletti
50 õhukese polümeeriga tabletti
60 õhukese polümeeriga tabletti
80 õhukese polümeeriga tabletti
100 õhukese polümeeriga 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**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi ümbrispakendi kleebis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend 200 (2 100st pakendit) 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

Vt välispakendit

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

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/024

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

Vt välispakendit

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Hulgipakendi karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeeriga tabletti

Hulgipakendi komponente ei müüda eraldi

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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/024

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

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

levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ratiopharm

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeeriga tabletti
20 õhukese polümeeriga tabletti
30 õhukese polümeeriga tabletti
50 õhukese polümeeriga tabletti
60 õhukese polümeeriga tabletti
100 õhukese polümeeriga 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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi ümbrispakendi kleebis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 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**

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend 200 (2 100st pakendit) 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. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Vt välispakendit

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/031

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot
Vt välispakendit

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 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

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeeriga tabletti

Hulgipakendi komponente ei müüda eraldi

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 TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/031

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ratiopharm

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp pudelitele – 300 ml (10 ml süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Täiskasvanutele ja üle 4-aastastele lastele.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdroksübensoati, propüülparahüdroksübensoat ja kaaliumi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

300 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutage pakendis olevat 10 ml süstalt.

[Tekst piktogrammile]

300 ml 10 ml 4+ aastat

Kasutusjuhend

[Määratud annuse karp]

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/001

13. PARTII NUMBER

Lot

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

levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pudeli silt – 300 ml (10 ml süstal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Täiskasvanutele ja üle 4-aastastele lastele.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdroksübensoati, propüülparahüdroksübensoat ja kaaliumi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

300 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutage pakendis olevat 10 ml süstalt.

[Tekst piktogrammidele]

300 ml

10 ml

4+ aastat

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Juhul kui välispakendit ei kasutata

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Juhul kui välispakendit ei kasutata

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp pudelitele – 150 ml (3 ml süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdrosübensoaati, propüülparahüdrosübensoat ja kaaliumi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutage pakendis olevat 3 ml süstalt.

[Tekst piktogrammidele]

150 ml 3 ml 6...48 kuud

Kasutusjuhend

[Määratud annuse karp]

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pudeli silt – 150 ml (3 ml süstal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdrosübensoati, propüülparahüdrosübensoat ja kaaliumi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutage pakendis olevat 3 ml süstalt.

[Tekst piktogrammidele]

150 ml 3 ml 6...48 kuud

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Juhul kui välispakendit ei kasutata

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Juhul kui välispakendit ei kasutata

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp pudelitele – 150 ml (1 ml süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Lastele vanuses 1 kuu kuni 6 kuud.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdrosübensoati, propüülparahüdrosübensoat ja kaaliumi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne
Kasutage pakendis olevat 1 ml süstalt.

[Tekst piktogrammidele]

150 ml 1 ml 1...6 kuud

Kasutusjuhend

[Määratud annuse karp]

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/003

13. PARTII NUMBER

Lot

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

levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pudeli silt – 150 ml (1 ml süstal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam

Lastele vanuses 1 kuu kuni 6 kuud.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdrosübensoati, propüülparahüdrosübensoat ja kaaliumi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutage pakendis olevat 1 ml süstalt.

[Tekst piktogrammidele]

150 ml 1 ml 1...6 kuud

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

Kõlblikkusaeg 4 kuud pärast pudeli esmast avamist.

Esmane avamine:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/702/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Juhul kui välispakendit ei kasutata

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Juhul kui välispakendit ei kasutata

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

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

levetiratsetaam

Enne 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 ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam ratiopharmi võtmist
3. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Levetiracetam ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

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

Levetiracetam ratiopharmi 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, kus kahjustatud on aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit:
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1 kuu 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).

2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam ratiopharmi võtmist

Levetiracetam ratiopharmi 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 ratiopharmi 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 epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Levetiracetam ratiopharm), 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.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks 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.
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.

Kui teil Levetiracetam ratiopharmi võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- Levetiracetam ratiopharm ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Levetiracetam ratiopharm

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsitaami võtmist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Levetiratsitaami 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 ratiopharm võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest Levetiracetam ratiopharm 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.

3. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi 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.

Levetiracetam ratiopharmi tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Täiendav ravi ja monoterapia (alates 16 aasta vanusest)

- **Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**
Soovitav annus on 1000 mg kuni 3000 mg ööpäevas.
Ravi alustamisel Levetiracetam ratiopharmiga 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 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või vähem:**
Teie arst määrab teile teie kehakaalu ja annuse põhjal kõige sobivama Levetiracetam ratiopharmi ravimvormi.

Annus imikutele (1...23 kuud) ja lastele (2...11-aastased) kehakaaluga alla 50 kg:

Teie arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama Levetiracetam ratiopharm ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus on sobivam ravimvorm imikutele ja alla 6 aasta vanustele lastele ning lastele ja noorukitele (6...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ning olukorras, mil tablettidega ei ole võimalik saavutada täpset ravimiannust.

Manustamine

Neelake Levetiracetam ratiopharm tabletid koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäis vett). Levetiracetam ratiopharmi võib võtta sõltumata söögiaegadest. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiracetami mõru maitse.

Ravi kestus

- Levetiracetam ratiopharmi kasutatakse n.ö kroonilises ravis. Te peate ravi Levetiracetam ratiopharmiga jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krampihood sageda.

Kui te võtate Levetiracetam ratiopharmi rohkem, kui ette nähtud

Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharmi 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 ratiopharmi võtmise

Kui te katkestate ravi Levetiracetam ratiopharmiga, tuleb Levetiracetam ratiopharm ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist. Kui teie arst otsustab ravi Levetiracetam ratiopharmiga 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.

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 kõriturse (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) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude 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 nekroliis*);
- 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 esineb sagedamini kõrvaltoimeid nagu unisus, väsimus ja pearinglus. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- nasofarüngiit;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage (võib esineda kuni 1 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 1 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;
- tõusud/kõrvalekalded maksafunktsiooni testides;
- juustekadu, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda 1 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), 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 lihastõmbused, 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, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*);
- 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 lihaskõvuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvuse tasemega (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 (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. 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 ratiopharmi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP". Kõlblikusaeg 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 ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on levetiratsetaam

Üks õhukese polümeerikattega tablett Levetiracetam ratiopharm 250 mg sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Levetiracetam ratiopharm 500 mg sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Levetiracetam ratiopharm 750 mg sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Üks õhukese polümeerikattega tablett Levetiracetam ratiopharm 1000 mg sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

- Teised abiained on:

Tableti sisu:

makrogool 6000, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon, pulbristatud tselluloos, magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Polüvinüül alkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Hüpromelloos (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460), makrogool 40 stearaat tüüp I, anataastitaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Hüpromelloos (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460), makrogool 40 stearaat tüüp I, anataastitaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

Hüpromelloos (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460), makrogool 40 stearaat tüüp I, titaandioksiid (E171)

Kuidas Levetiracetam ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Levetiracetam-ratiopharm 250 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, piklikud ja ühel küljel on poolitusjoon. Pakend sisaldab 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või multipakendit, mis sisaldab 200 (2 100st pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam-ratiopharm 500 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed ja ühel küljel on poolitusjoon. Pakend sisaldab 10, 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või multipakendit, mis sisaldab 120 (2 60st pakendit) või 200 (2 100st pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam-ratiopharm 750 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, piklikud ja mõlemal küljel on poolitusjoon. Pakend sisaldab 20, 30, 50, 60, 80 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või multipakendit, mis sisaldab 200 (2 100st pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Levetiracetam-ratiopharm 1000 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud ja mõlemal küljel on poolitusjoon. Pakend sisaldab 10, 20, 30, 50, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti või multipakendit, mis sisaldab 200 (2 100st pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Müügiloa hoidja

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

Tootja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel./Tél.: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Polska

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}

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

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus levetiratsetaam

Enne 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 ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam ratiopharmi võtmist
3. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Levetiracetam ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam 100 mg/ml suukaudne lahus on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Levetiracetam ratiopharmi 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, kus kahjustatud on aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks;
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit:
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1 kuu vanusest;
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest;
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) raviks idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam ratiopharmi võtmist

Levetiracetam ratiopharmi 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 ratiopharmi kasutamist rääkige 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 epilepsia ravimitega (nagu Levetiracetam ratiopharm), 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.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks 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.
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.

Kui teil Levetiracetam ratiopharmi võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- Levetiracetam ratiopharm ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Levetiracetam ratiopharm

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsitaami võtmist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Levetiratsitaami 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 ratiopharm võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharm sisaldab metüülparahüdroksübensoaati, propüülparahüdroksübensoaati, kaaliumi ja naatriumi

Levetiracetam ratiopharm suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (tõenäoliselt hiliseid).

Ravim sisaldab 1,2 mmol (või 46,65 mg) kaaliumi 15 ml kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 15 ml-s, see tähendab, et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Levetiracetam ratiopharmi 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.

Levetiracetam ratiopharmi tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Levetiracetam ratiopharmi suukaudse lahuse manustamisel jälgige arsti soovitusi.

Monoteraapia (alates 16 aasta vanusest)

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16 aasta vanusest)

4-aastastele ja vanematele patsientidele mõõtke õige annus välja pakendis oleva 10 ml süstla abil. Soovitatav annus: ravimit Levetiracetam ratiopharm võetakse kaks korda ööpäevas kahes võrdses annuses, kusjuures iga mõõdetud üksikannus on 5 ml (500 mg) kuni 15 ml (1500 mg).

Ravi alustamisel Levetiracetam ratiopharmiga määrab arst teile kaheks nädalaks **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.

Täiendav ravi

Annus täiskasvanutele ja noorukitele (12...17-aastased)

4-aastastele ja vanematele patsientidele mõõtke õige annus välja pakendis oleva 10 ml süstla abil. Soovitatav annus: ravimit Levetiracetam ratiopharm võetakse kaks korda ööpäevas kahes võrdses annuses, kusjuures iga mõõdetud üksikannus on 5 ml (500 mg) kuni 15 ml (1500 mg).

Annus 6-kuustele ja vanematele lastele

Teie arst määrab teile vanusest, kehamassist ja annusest lähtuvalt kõige sobivama Levetiracetam ratiopharm ravimvormi.

Annus 6-kuustele kuni 4-aastastele lastele: mõõtke õige annus välja pakendisse lisatud 3 ml süstla abil.

Annus üle 4-aastastele lastele: mõõtke õige annus välja pakendisse lisatud 10 ml süstla abil. Soovitatav annus: ravimit Levetiracetam ratiopharm võetakse kaks korda ööpäevas kahes võrdses annuses, kusjuures iga mõõdetud üksikannus on 0,1 ml (10 mg) kuni 0,3 ml (30 mg) lapse kehamassi iga kilogrammi kohta. (Annuste näiteid vt alltoodud tabelist.)

Annus 6-kuustele ja vanematele lastele

Kehamass	Algannus: 0,1 ml/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 0,3 ml/kg kaks korda ööpäevas
6 kg	0,6 ml kaks korda ööpäevas	1,8 ml kaks korda ööpäevas
8 kg	0,8 ml kaks korda ööpäevas	2,4 ml kaks korda ööpäevas
10 kg	1 ml kaks korda ööpäevas	3 ml kaks korda ööpäevas
15 kg	1,5 ml kaks korda ööpäevas	4,5 ml kaks korda ööpäevas
20 kg	2 ml kaks korda ööpäevas	6 ml kaks korda ööpäevas
25 kg	2,5 ml kaks korda ööpäevas	7,5 ml kaks korda ööpäevas
Alates 50 kg	5 ml kaks korda ööpäevas	15 ml kaks korda ööpäevas

Annus imikutele (1-kuused kuni vähem kui 6-kuused)

Annus 1- kuni vähem kui 6-kuustele imikutele: mõõtke õige annus välja pakendisse lisatud 1 ml süstla abil.

Soovitatav annus: ravimit Levetiracetam ratiopharm võetakse kaks korda ööpäevas kahes võrdses annuses, kusjuures iga mõõdetud üksikannus on 0,07 ml (7 mg) kuni 0,21 ml (21 mg) imiku kehamassi iga kilogrammi kohta. (Annuste näiteid vt alltoodud tabelist.)

Annus imikutele (1-kuused kuni vähem kui 6-kuused)

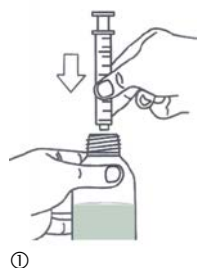
Kehamass	Algannus: 0,07 ml/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 0,21 ml/kg kaks korda ööpäevas
4 kg	0,3 ml kaks korda ööpäevas	0,85 ml kaks korda ööpäevas
5 kg	0,35 ml kaks korda ööpäevas	1,05 ml kaks korda ööpäevas
6 kg	0,45 ml kaks korda ööpäevas	1,25 ml kaks korda ööpäevas
7 kg	0,5 ml kaks korda ööpäevas	1,5 ml kaks korda ööpäevas

Manustamisviis

Pärast õige annuse välja mõõtmist sobiva süstlaga võib Levetiracetam ratiopharmi suukaudset lahust lahjendada klaasitäie veega või imiku joogipudelil. Ravimit võib võtta sõltumata söögiaegadest. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse.

Kasutusjuhend:

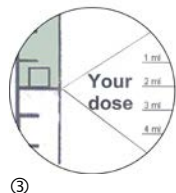
- Avage pudel: vajutage korgile ja pöörake vastupäeva
- Võtke süstal ja asetage see pudeli avausse
- Asetage kolb süstlasse. Kolb peab olema täielikult süstlasse surutud (joonis 1)



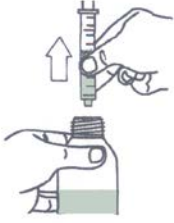
- Hoidke pudelit ja süstalt kindlalt ning turvaliselt. Seejärel keerake pudel tagurpidi (joonis 2)



- Täitke süstal vedelikuga kuni gradueeritud märgini, mis vastab teie arsti poolt määratud ravimi kogusele milliliitris (ml).
- Te saate lugeda vastavate milliliitrite kogust kolvi paksema osa algusest (joonis 3).

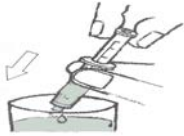


- Mullide tekkides, suruge kolb süstlasse ja täitke süstal aeglaselt uuesti.
- Liigutage pudelit ja asetage süstal tagasi lähtepositiooni
- Eemaldage täidetud süstal pudelist (joonis ④)



④

- Tühjendage süstal veega täidetud klaasi, surudes kolbi lõpuni (joonis 5).



⑤

- Sulgege pudel keeratava plastikust korgiga.
- Jooge ära kogu klaasi sisu.
- Peske süstal veega puhtaks, täites ja tühendades süstalt korduvalt veega

Ravi kestus

- Levetiracetam ratiopharmi kasutatakse n.ö kroonilises ravis. Te peate ravi Levetiracetam ratiopharmiga jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krambihood sagedeneda.

Kui te võtate Levetiracetam ratiopharmi rohkem, kui ette nähtud

Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharmi 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 ratiopharmi võtmise

Kui te katkestate ravi Levetiracetam ratiopharmiga, tuleb Levetiracetam ratiopharm ära jätta järkjärgult, et vältida krampide ägenemist. Kui teie arst otsustab ravi Levetiracetam ratiopharmiga katkestada, õpetab ta teid seda tegema järkjärgult.

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 kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrge tasemega ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga vähenemine

suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);

- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude 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 nekroliis*);
- 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 esineb sagedamini kõrvaltoimeid nagu unisus, väsimus ja pearinglus. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- nasofarüngiit;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage (võib esineda kuni 1 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 1 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 (kontsentreerumise võime kadu);
- diploopia (kahelinägemine), ähmane nägemine;
- tõusud/kõrvalekalded maksafunktsiooni testides;
- juustekadu, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda 1 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), 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 lihastõmbused, 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, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem 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 lihaskõvumise, 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 (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. 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 ratiopharmi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudell pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist 4 kuud.

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 ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

- Teised abiained on: metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), tsitraathappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, puhastatud vesi atsesulfaamkaalium (E950), viinamarja maitseaine.

Kuidas Levetiracetam ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml suukaudne lahus on selge vedelik.

Levetiracetam ratiopharm suukaudne lahus 300 ml klaaspudelil (lastele vanuses 4 aastat ja rohkem, noorukitele ja täiskasvanutele) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 10 ml suusüstalt (vahemikuga 0,25 ml) ja süstla adaptorit.

Levetiracetam ratiopharm suukaudne lahus 150 ml klaaspudelil (imikutele vanuses 6 kuud ja rohkem ning lastele vanuses 2 kuni 4 aastat) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 3 ml suusüstalt (vahemikuga 0,1 ml) ja süstla adaptorit.

Levetiracetam ratiopharm suukaudne lahus 150 ml klaaspudelil (imikutele vanuses 1..6 kuud) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 1 ml suusüstalt (vahemikuga 0,05 ml) ja süstla adaptorit.

Müügihoa hoidja

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

Tootja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügihoa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel./Tél.: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Τέλ: +34 913873280

France

Teva Santé
Τέλ: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}

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