

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam SUN, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

5 ml vial sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

### Teadolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab 19 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Levetiracetam SUN on näidustatud monoterapiana partsiaalsete krampihogude, koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Levetiracetam SUN on näidustatud täiendava ravina

- partsiaalsete krampihogude raviks koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele ja, lastele alates 4 aasta vanusest.
- müoklooniliste krampihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Levetiracetam ravi võib teostada intravenoosselt või suukaudu manustatuna.

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

#### *Partsiaalsed krampihood*

Soovitav annus monoterapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

#### *Kõik näidustused*

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

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

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest, võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

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

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

#### Ravi kestus

Puuduvad andmed pikema kui 4 päeva kestva intravenoosse levitiratsetaamravi kohta.

#### Ravi katkestamine

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

#### Patsientide erirühmad

*Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

*Neerukahjustus*

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

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

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

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

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

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanute ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	250...500 mg kaks korda ööpäevas

Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid (1)	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas (2)
--	---	-------------------------------------

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

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

Noorukite, laste ja imikute  $CL_{cr}$  ühikus ml/min/1,73 m<sup>2</sup> võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

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

Annuse kohandamine neerukahjustusega lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

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

- (1) Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.
- (2) Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

### Maksakahjustus

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

### Lapsed

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

### Monoteraapia

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

*Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.*

*Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.*

*Täiendav ravi lastele vanuses 4...11 eluaastat 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 kuni 10 mg/kg kaks korda päevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi 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 ( $\geq 18$ -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Annusesoovitused lastele ja noorukitele:

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

<sup>(1)</sup> Lapsed kehakaaluga 25 kg või alla selle peaksid ravi alustama eelistatult suukaudse lahusega.

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

*Täiendav ravi imikutele ja alla 4-aastastele lastele*

Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentradi ohutus ja efektiivsus imikutel ja alla 4-aastastel lastel pole tõestatud.

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

### Manustamisviis

Levetiracetam SUN-i kontsentrati on ainult intravenosseks kasutamiseks, vajalik annus tuleb lahjendada vähemalt 100 milliliitris sobivas lahjendis ning manustada 15-minutilise intravenosse infusioonina (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või ravimi ükskõik millise koostisosa, mis on loetletud lõigus 6.1, suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Neerukahjustus

Levetiracetami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist määrata neerufunktsioon (vt lõik 4.2).

#### Äge neerukahjustus

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

#### Vererakkude arv

Levetiracetami 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, pürektsia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

### Suitsiid

Epilepsiavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle 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. Levetiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmumise suhtes, mis osutavad oluliste 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

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

### Abiained

Selle ravim iga vial sisaldab 2,5 mmol (57 mg) naatriumi maksimaalse üksikannuse kohta (0,8 mmol (ehk 19 mg) vialikohta), mida peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieeti vajavad patsiendid.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Antiepileptilised ravimid

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

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta.

Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levetiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasvatavatel lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### Probenetsiid

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

### Metotreksaat

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

### Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

### Alkohol

Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde 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 väärarengute riskiga kui monoterapia.

### Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale levetiracetam'ga *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% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga, tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

### Imetamine

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

### Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaamil mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teisedi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koondulemustel. 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. Kuna levetiratsetaami intravenoosse manustamise kohta ei ole veel piisavalt andmeid ja kuna suukaudse ning intravenoosse ravimvormi biosaadavused on võrdsed, põhinevad intravenoosse levetiratsetaami ohutusandmed levetiratsetaami suukaudse ravimvormi omadel.

##### Kõrvaltoimete loetelud

Kliinilistes uuringutes kirjeldatud ning turuletoomise järgsete kogemuste põhjal on kõrvaltoimed (täiskasvanud, noorukid, lapsed üle 1 kuu vanused) loetletud järgnevas tabelis organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv.

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide</u> <u>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</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüingiit			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- ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	<u>Hüponatreemia</u>	



<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide</u> <u>klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Psühhiaatrilised</u> <u>häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/a gressiivsus, 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</u> <u>häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, peeringlus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsioonihäired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäired	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krampihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame häired</u>				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoorsed,</u> <u>rindkere ja</u> <u>mediastiinumi</u> <u>häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja</u> <u>nahaaluskoe</u> <u>kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni	

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide</u> <u>klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
				sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste, luustiku</u> <u>ja sidekoe</u> <u>kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfoki naasi taseme tõus*	
<u>Üldised häired ja</u> <u>manustamiskoha</u> <u>reaktsioonid</u>		Asteenial/väsi mus			
<u>Vigastus,</u> <u>mürgistus ja</u> <u>protseduuri</u> <u>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.

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

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

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

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

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et levetiratsetaam ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R*

*Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaamravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult, kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaamravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

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

### Üleannustamise ravi

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat ( $\alpha$ -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-kanaleid ja vähendades  $Ca^{2+}$  vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja  $\beta$ -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-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Täiendravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4. eluaastast.*

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

### Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas).

44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Platseebo-kontrolliga 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, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.*

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemusuuringus 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 ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-iga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

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

*Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.*

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. 58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6%

patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

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

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absanss-tüüpi epilepsia, lapsea absanss-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 ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

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

### Täiskasvanud ja noorukid

#### Jaotumine

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

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (< 10%). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus 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 P<sub>450</sub> isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdrolyüsi oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel

(1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

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

*In vitro* levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P<sub>450</sub> isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdrosülaasi 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 ainetele 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 kreatiini kliirensiga.

### Eakad

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

### Neerukahjustus

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

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

### Maksakahjustus

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

### Lapsed

*Lapsed (4...12-aastased)*

Pediaatrilistel patsientidel farmakokineetikat intravenoosse manustamise järgselt ei ole uuritud.

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

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

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

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaadi trihüdraat  
Jää-äädikhape

Natriumkloriid  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

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

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus kasutada otsekohe pärast lahjendamist. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2 °C...8 °C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahjendatud ravimlahuse säilitamise tingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Levetiracetam SUN on pakendatud värvitusse torujasse 5 ml klaasviaali (tüüp I), millel on 20 mm hall broombutüülkummist kork, mida hoiab kinni alumiiniumist/polüpropleenist valge *flip top* sulgur. Üks karp sisaldab 10 viaali.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Tabel 1. Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentradi ettevalmistamine ja manustamine

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

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

Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentradi on leitud olevat vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15...25 °C.

Lahjendid:

- Natriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus



- Ringeri laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus

Osakeste või värvuse muutuse olemasolul lahust mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/741/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. detsember 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 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

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 viaali sisaldav karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levetiracetam SUN-i 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
levetiratsetaam

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

Naatriumatsetaadi trihüdraat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainformatsiooni  
saamiseks vt pakendi infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

500 mg/5 ml

10 viaali infusioonilahuse kontsentraadiga

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks.

### 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

Kõlblik kuni:

Kasutada koheselt pärast lahustamist.

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/11/741/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

**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 VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**5 ml vial**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Levetiracetam SUN-i 100 mg/ml steriilne kontsentraat  
levetiratsetaam  
I.V.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kasutada kohe pärast lahustamist.

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

500 mg/5 ml

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Levetiracetam SUN, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat** levetiratsetaam

**Enne selle ravimi kasutamist endal või oma lapsel, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või õega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Levetiracetam SUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levetiracetam SUN-i kasutamist
3. Kuidas Levetiracetam SUN't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levetiracetam SUN't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Levetiracetam SUN ja milleks seda kasutatakse**

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

Levetiracetam SUN't kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partsiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
  - generaliseerumisega või ilma partsiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.
  - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmblused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
  - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentraati saab kasutada patsientidel, kellel ei ole ajutiselt võimalik manustada leviratsetaami suukaudset ravimvormi.

#### **2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Levetiracetam SUN't**

##### **Levetiracetam SUN't ei tohi kasutada**

- kui te olete leviratsetaami, pürrolidooni derivaatide või Levetiracetam SUN-i selle ravimi mis tahes koostisosa(de) suhtes (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Levetiracetam SUN kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie

- ravimiannus vajab kohandamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsia ravimitega (nagu Levetiracetam SUN), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/ või enesetapumõtted;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

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

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises
- epilepsia süvenemine:  
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist.  
Väga harvaesineva varase algusega epilepsia (SCN8A mutatsioonidega seotud epilepsia) korral, mis põhjustab mitut tüüpi krambihogusid ja oskuste kadumist, võite märgata, et krambihood jäävad ravi ajal püsima või süvenevad.

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

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Levetiracetam SUN**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

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

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

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

### **Levetiracetam SUN sisaldab naatriumi**

Maksimaalne ühekordne annus Levetiracetam SUN-i kontsentrati sisaldab 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi (0,8 mmol (või 19 mg) naatriumi viaali kohta). Sellega peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieeti vajavad patsiendid.

## **3. Kuidas Levetiracetam SUN't kasutada**

Levetiracetam SUN<sup>®</sup>t manustatakse intravenoosse infusioonina arsti või õe poolt. Levetiracetam SUN<sup>®</sup>t tuleb manustada kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, iga päev enam-vähem samal ajal.

Intravenoosne ravimvorm on alternatiiviks teie suukaudsele ravile. Üleminek ühelt ravimvormilt teisele võib toimuda otse, ilma annust muutmata. Teie ööpäevane koguanus ja manustamissagedus jäävad samaks.

#### ***Täiendav ravi ja monoterapia (alates 16 aasta vanusest)***

**Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**  
Ravi alustamisel Levetiracetam SUN-iga kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.  
Soovitav igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

**Annus lastele (4...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg**  
Soovitav igapäevane annus on vahemikus 20 mg/kehakaalu kg kohta kuni 60 mg/kehakaalu kg kohta.

#### **Manustamisviis ja meetod**

Levetiracetam SUN on intravenoosseks manustamiseks.  
Soovitav annus lahustatakse vähemalt 100 ml sobiva lahjendiga ja infundeeritakse 15 minuti jooksul. Arstide ja meditsiiniõdede jaoks on detailsem Levetiracetam SUN-i manustamisjuhised lõigus 6.

#### **Ravi kestus**

Levetiracetami intravenoosse manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui üle 4 päeva andmed puuduvad.

#### **Kui te lõpetate Levetiracetam SUN-i kasutamise**

Kui te katkestate ravi, tuleb Levetiracetam SUN-iga manustamine ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist. Kui teie arst otsustab ravi ravimiga Levetiracetam SUN<sup>®</sup>e 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 kõrge tasemega 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, segasus seisund 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 eriütem*);
- 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 häired 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 liigtused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

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

**Väga sage:** võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- ninaneelupõletik;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

**Sage:** võib tekkida kuni ühel inimesel 10st

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

**Aeg-ajalt:** võib tekkida kuni ühel inimesel 100st

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

**Harv:** võib tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), mõtlemishäired (aeglane mõtlemine, võimetus keskenduda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krampid võivad süveneda või sagedamini esineda;

- pea, ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- 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 ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist 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 teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maligseks 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 SUN't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil pärast tähist "Kõlblik kuni" ja viaalil "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

##### **Mida Levetiracetam SUN sisaldab**

- Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.
- Teised abiained on: naatriumatsetaadi trihüdraat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi.

##### **Kuidas Levetiracetam SUN välja näeb ja pakendi sisu**

Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge, värvusetu vedelik.

Levetiracetam SUN-i infusioonilahuse kontsentraadi 5 ml viaal, 10 viaali kartongpakendis.

##### **Müügiloa hoidja ja tootja**

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

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Εesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**  
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/  
Ολλανδία/Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/  
Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
Tel. +49 214 403 99 0

**Basics GmbH**

Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Deutschland  
Tel. +49 214 403 99 0

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 Barcelona  
España  
tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
11-15, Quai Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

**Hrvatska**

Medicofarmacia d.o.o.  
Ulica Pere Budmanija 5  
10000 Zagreb  
Hrvatska  
tel. +385 1 5584 604

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa  
Polska  
tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, Județul Cluj  
România  
tel. +40 (264) 501 500

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.  
Litostrojska cesta 52  
1000 Ljubljana  
Slovenija  
tel. +386 (0)1 235 07 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
a Sun Pharma Company  
Millington Road 11  
Hyde Park, Hayes 3  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}**

**Muud teabeallikad**

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



**Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Juhised Levetiracetam SUN-i õigeks manustamiseks on antud lõigus 3.

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

Tabel 1. Levetiracetam SUN-i kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

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

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

Kõlblikkusaeg kasutamise ajal: lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus ära kasutada otsekohe pärast lahustamist. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2 °C...8 °C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Levetiracetam SUN-i kontsentraat on vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15 °C...25 °C.

Lahjendid:

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Ringeri laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus