

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Jedna bočica s 5 ml sadrži 500 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 19 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Levetiracetam Hospira je indicirana kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Levetiracetam Hospira je indicirana kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4 godine života s epilepsijom.
- u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
- u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Levetiracetam Hospira koncentrat je alternativa za bolesnike kada peroralna primjena privremeno nije moguća.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje levetiracetamom se može započeti intravenskom ili peroralnom primjenom.

Pretvorba u ili iz peroralne u intravensku primjenu može se napraviti izravno, bez titracije. Treba održavati ukupnu dnevnu dozu i učestalost primjene.

Parcijalni napadaji

Preporučena doza za monoterapiju (od 16. godine života) i dodatnu terapiju je ista; kao što je navedeno u nastavku.

Sve indikacije

Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta na dan. Tom dozom može se započeti prvog dana liječenja. Međutim, može se dati niža početna doza od 250 mg dva puta na dan na temelju procjene liječnika o smanjenju napadaja naspram potencijalnih nuspojava. Doza se može povećati na 500 mg dva puta na dan nakon dva tjedna.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza može se povećati do 1500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 250 mg ili 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg i djeca od 4. godine starosti

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s tjelesnom težinom, dobi i dozom. Vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ za prilagodbu doze ovisno o tjelesnoj težini.

Duljina liječenja

Nema iskustva s intravenskom primjenom levetiracetama u razdoblju dužem od 4 dana.

Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata teških 50 kg ili više: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u djece i adolescenata teških manje od 50 kg: smanjenje za ne više od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Starije osobe (65 godina i stariji)

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti „Oštećenje bubrega“ ispod).

Oštećenje bubrega

Dnevna doza mora se odrediti za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente teške 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Potom se klirens kreatinina prilagodi za površinu tijela (PT) prema sljedećem:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente teške više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost primjene
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	500 do 1500 mg dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	500 do 1000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u krajnjoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jedanput na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem bubrega treba prilagoditi dozu levetiracetama s obzirom na bubrežnu funkciju jer je klirens levetiracetama povezan s bubrežnom funkcijom. Ta preporuka zasnovana je na ispitivanju u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m² može se za mlade adolescente i djecu procijeniti iz vrijednosti serumskog kreatinina (mg/dl) pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Visina (cm)} \times k_s}{\text{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,55$ za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; $k_s = 0,7$ za adolescente muškog spola

Prilagođavanje doze kod djece i adolescenata s manje od 50 kg tjelesne težine s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost primjene
		Djeca od 4. godine života i adolescenti teški manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u krajnjoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi	--	10 do 20 mg/kg (0,10 to 0,20 ml/kg) jedanput na dan ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre klirens kreatinina može lažno pokazivati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50%-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m².

Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom težinom i dozom.

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost levetiracetama kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (starosti 16 i 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije s novodijagnosticiranom epilepsijom

Vidjeti dio iznad „Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više“.

Dodatna terapija za djecu u dobi od 4 do 11 godina i adolescente (12 do 17 godina) s manje od 50 kg tjelesne težine

Početna terapijska doza iznosi 10 mg/kg dva puta na dan.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati do 30 mg/kg dva puta na dan. Promjena doze ne smije premašiti povećanja ili smanjenja za 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna. Za sve indikacije treba koristiti najmanju djelotvornu dozu.

Doza u djece od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih za sve indikacije.

Vidjeti dio iznad „Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više“ za sve indikacije.

Preporučene doze za djecu i adolescente:

Tjelesna težina	Početna doza: 10 mg/kg dva puta na dan	Najveća doza: 30 mg/kg dva puta na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dva puta na dan	450 mg dva puta na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
25 kg	250 mg dva puta na dan	750 mg dva puta na dan
Iznad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dva puta na dan	1500 mg dva puta na dan

⁽¹⁾ U djece od 25 kg ili manje liječenje je najbolje započeti oralnom otopinom levetiracetama od 100 mg/ml.

⁽²⁾ Doza u djece i adolescenata od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

Dodatna terapija za dojenčad i djecu mlađu od 4. godine života

Sigurnost i djelotvornost Levetiracetam Hospira koncentrata za otopinu za infuziju kod dojenčadi i djece mlađe od 4 godine nije još ustanovljena.

Trenutno raspoloživi podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1, i 5.2, ali ne mogu se napraviti preporuke vezane uz doziranje.

Način primjene

Levetiracetam Hospira koncentrat je isključivo za intravensku primjenu i preporučena doza mora se razrijediti u najmanje 100 ml kompatibilnog otapala i primijeniti intravenski kao 15-minutna intravenska infuzija (vidjeti dio 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge pirolidonske derivate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze levetiracetama. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti dio 4.2).

Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubojstvo

Samoubojstvo, pokušaj samoubojstva te samoubilačke ideje i ponašanje bili su prijavljivani kod bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima (uključujući levetiracetam). Metaanaliza randomiziranih placebom kontroliranih studija antiepileptičkih lijekova pokazala je mali porast rizika od samoubilačkih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika je nepoznat.

Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pogoršanje napadaja

Kao i kod drugih vrsta antiepileptičkih lijekova, primjena levetiracetama u rijetkim slučajevima može dovesti do egzacerbacije učestalosti ili težine napadaja. Taj paradoksalni učinak uglavnom je prijavljen unutar mjesec dana nakon početka primjene ili povećanja doze levetiracetama te je bio reverzibilan nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja epilepsije odmah obrate liječniku. Nedostatak djelotvornosti ili pogoršanje napadaja zabilježeni su na primjer u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa podjedinice 8 naponom kontroliranog natrijevog kanala (SCN8A).

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi produljenja QT intervala na EKG-u. Potrebno je oprezno primjenjivati levetiracetam u bolesnika s produljenjem QTc-intervalu, u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji utječu na QTc-interval ili u bolesnika s relevantnim od ranije postojećim srčanim bolestima ili poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka u djece nisu pokazali da utječe na rast i pubertet. Međutim, nisu poznati dugoročni učinci kod djece na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 19 mg natrija po bočici. Maksimalna pojedinačna doza (što odgovara 1500 mg levetiracetama) sadrži 57 mg natrija, što odgovara 2,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Treba uzeti u obzir kod bolesnika koji moraju ograničiti unos natrija.

Ovaj lijek može se razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 4.2) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici

Rezultati kliničkih studija na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utječe na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproatna kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utječu na farmakokinetiku levetiracetama.

Kako u odraslih, tako i u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali do 60 mg/kg/dan levetiracetama, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama lijekova.

Na temelju retrospektivne procjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno peroralno liječenje levetiracetamom ne utječe na ravnotežne serumske koncentracije istodobno primijenjenog karbamazepina i valproata. Međutim, podaci su pokazali da antiepileptici koji induciraju enzimsku aktivnost kod djece povisuju klirens levetiracetama za 20%. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta na dan), inhibitor bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama ali ne i samog levetiracetama. Koncentracija tog metabolita ipak ostaje niska.

Metotreksat

Pokazalo se da istodobna primjena levetiracetama s metotreksatom smanjuje klirens metotreksata, zbog čega je koncentracija metotreksata u krvi povišena/ dugotrajno povišena do potencijalno toksičnih razina. U bolesnika koji su usporedno liječeni s oba dva lijeka, koncentraciju metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo nadzirati.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela); endokrini pokazatelji (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Istodobna primjena levetiracetama s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

Alkohol

Ne postoje podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba ponovno razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičnih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o dotičnim antiepilepticima.

Trudnoća

Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1800 od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za teške kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji levetiracetamom *in utero*. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje. Međutim, ako je liječenje levetiracetamom potrebno tijekom dojenja, treba procijeniti omjer koristi i rizika liječenja uzimajući u obzir važnost dojenja.

Plodnost

U studijama provedenim na životinjama nije utvrđen utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levetiracetam ima blagi ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti među pojedincima u nekih bolesnika može se javiti somnolencija ili drugi simptomi vezani za središnji živčani sustav, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga je kod takvih bolesnika potreban oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještinu, kao što je upravljanje vozilima i strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i strojevima sve dok se ne ustanovi da im sposobnost za obavljanje tih aktivnosti nije narušena.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil nuspojava opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je ukupno 3416 bolesnika liječeno levetiracetamom. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i postmarketinškim iskustvima. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim dobnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Budući da je izloženost levetiracetamu za intravensku primjenu bila ograničena i budući da su peroralna i intravenska formulacija bioekvivalentne, sigurnosne informacije za intravenski levetiracetam se oslanjaju na levetiracetam za peroralnu primjenu.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 1 mjeseca) ili iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici s obzirom na organski sustav i učestalost. Nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti i njihova učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

MedDR A, klasifikacija organskog sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁽¹⁾ , preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražl	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja,	Opsesivno-kompulzivni poremećaj ⁽²⁾

MedDR A, klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
		jivost	ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, nestabilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	delirij	
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoz, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
Poremećaji oka			Diplopija, zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica			
Srčani poremećaji				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Kašalj			
Poremećaji probavnog sustava		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno oštećenje bubrega	

MedDR A, klasifikacija organskog sustava	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićna slabost, mialgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi ⁽³⁾	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija/umor			
Ozljede, trovanja i procedure komplicirane			Ozljeda		

⁽¹⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

⁽²⁾ Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP-a) u bolesnika s OKP-om ili psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti.

⁽³⁾ Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek (tzv. reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, od engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih levetiracetamom. Kliničke manifestacije mogu se razviti od 2 do 8 tjedana nakon početka liječenja. Te su reakcije različite izraženosti, ali se obično javljaju s vrućicom, osipom, edemom lica, limfadenopatijama, hematološkim abnormalnostima i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava, uglavnom jetre. Ako se posumnja na multisistemsku reakciju preosjetljivosti, treba prekinuti primjenu levetiracetama.

Rizik anoreksije je veći ako se levetiracetam uzima istodobno s topiramatom.

U nekoliko slučajeva alopecije utvrđen je oporavak nakon što je levetiracetam ukinut.

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije općenito su se pojavljivali na početku liječenja (u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) i bili su reverzibilni nakon prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, ukupno 190 bolesnika liječeno je levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče u dobi manjoj od 12 mjeseci bilo je izloženo levetiracetamu u postmarketinškoj studiji o sigurnosti. Nisu pronađena nikakva nova sigurnosna pitanja za levetiracetam u dojenčadi mlađoj od 12 mjeseci starosti s epilepsijom.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim dobnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosnim profilom levetiracetama u odraslih osim za nuspojave ponašanja i psihijatrijske nuspojave koje su bile češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi 4 do 16 godina povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), nestabilnost afekta (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim rasponima ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim skupinama ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu.

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece od 4. do 16. godine života s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovao od placeba (nije bio manje vrijedan) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite. Rezultati ocjene funkcioniranja ponašanja i emocionalnog funkcioniranja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog validiranim instrumentom (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. No u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja levetiracetamom primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje predoziranja je simptomatsko i

može uključiti hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74% za njegov primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX14

Djelatna tvar, levetiracetam, jest derivat pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), kemijski različit od postojećih antiepileptičkih djelatnih tvari.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da levetiracetam ne utječe na osnovna svojstva stanica i normalnu neurotransmisiju.

Studije *in vitro* pokazuju da levetiracetam utječe na razinu Ca^{2+} u neuronima na način da djelomično inhibira N tip protoka Ca^{2+} i smanjuje otpuštanje Ca^{2+} iz skladišta u neuronima. Također djelomično poništava smanjenje GABA- i glicin-posredovanih protoka, inducirano cinkom i β -karbolinima. Nadalje, studijama *in vitro* pokazano je da se levetiracetam veže za specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. Vezno je mjesto sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se smatra da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi s različitim se afinitetom vežu za sinaptički vezikularni protein 2A, a to je, u mišjem modelu audiogene epilepsije, povezano s potencijalom zaštite od napada. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A vjerojatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamički učinci

Levetiracetam štiti od napadaja kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te nema prokonvulzijske učinke. Primarni je metabolit neaktivan.

Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima i parcijalne i generalizirane epilepsije (epileptiformno izbijanje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatna terapija parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4.godine života nadalje koji pate od epilepsije.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepe i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podijeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje učestalosti djelomičnih napadaja tjedno uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1000 mg, 31,6% kod uzetih 2000 mg i 41,3% kod uzetih 3000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4. do 16. godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan).

U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika koji su dobivali placebo zapaženo je 50%-tno ili više smanjenje od početne učestalosti parcijalnih napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2% barem 1 godinu bez napadaja.

35 dojenčadi s parcijalnim napadajima u dobi od manje od 1 godine, od kojih je samo njih 13 bilo u dobi < 6 mjeseci, bilo je uključeno u placebo kontroliranu kliničku studiju.

Monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama kao monoterapije dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (engl. *controlled release*, CR) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400 – 1200 mg karbamazepina s kontroliranim otpuštanjem (CR) na dan ili 1000 – 3000 mg levetiracetama na dan, liječenje je trajalo do 121 tjedna, ovisno o odgovoru.

73,0% bolesnika liječenih levetiracetamom i 72,8% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR) bilo je šest mjeseci bez napadaja: prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je 0,2% (95% CI: -7,8; 8,2). Više od pola ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su dobivali karbamazepin s kontroliranim otpuštanjem).

U studiji koja je bila odraz kliničke prakse bilo je moguće prekinuti istodobno antiepileptičko liječenje u ograničenog broja bolesnika koji su odgovorili na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

Dodatna terapija miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12 godina života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj 16-tjednoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici od 12 godina života i stariji s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.

Primijenjena doza kod studije bila je 3000 mg/dan podjeljeno na dvije doze. 58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je barem 50%-tno smanjenje broja dana s miokloničkim napadajima tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 28,6% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 21,0% barem 1 godinu bez miokloničkih napadaja.

Dodatna terapija primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji u trajanju od 24 tjedna, koja je uključivala odrasle, adolescente i ograničeni broj djece s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s primarno generaliziranim toničko-kloničkim (PGTK) napadajima kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand mal napadajima kod buđenja). Doza levetiracetama u toj studiji bila je 3000 mg na dan za odrasle i adolescente, a za djecu 60 mg/kg/dan, podjeljeno na dvije doze.

U 72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo primijećeno je 50%-tno ili više smanjenje učestalosti PGTK napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 47,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 31,5% barem 1 godinu bez toničko-kloničkih napadaja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Određen je farmakokinetički profil nakon peroralne primjene. Jednokratna doza od 1500 mg levetiracetama razrijeđenog u 100 ml kompatibilnog otapala i primijenjena intravenski tijekom 15 minuta je bioekvivalentna 1500 mg levetiracetama primijenjenog peroralno, danog u 3 tablete od 500 mg.

Procjenjivana je intravenska primjena doza do 4000 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9% otopine natrijevog klorida danih infuzijom tijekom 15 minuta i doza do 2500 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9% otopine

natrijevog klorida danih infuzijom tijekom 5 minuta. Farmakokinetički i sigurnosni profil nije otkrio sigurnosne rizike.

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan, a varijabilnost je niska i među različitim bolesnicima, i za istog bolesnika. Ponovljena primjena ovog lijeka ne uzrokuje promjene klirensa. Vremenski neovisan farmakokinetički profil levetiracetama potvrđen je također nakon intravenske infuzije od 1500 mg tijekom 4 dana dva puta dnevno.

Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijalni ritam. Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest usporediv.

Odrasli i adolescenti

Distribucija

Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) izmjerena u 17 ispitanika nakon jednokratne intravenske doze od 1500 mg primijenjene infuzijom tijekom 15 minuta bila je 51 ± 19 mikrograma/ml (aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija).

Nema podataka o distribuciji ovog lijeka u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam kao ni njegov primarni metabolit ne vežu se značajno za proteine plazme ($< 10\%$). Volumen distribucije levetiracetama približno je 0,5 do 0,7 l/kg, što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesne vode.

Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metabolizira značajno. Glavni je metabolički put (24% doze) enzimska hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P450. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 farmakološki je neaktivan.

Također su pronađena dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidroksilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentificirani metaboliti odgovaraju samo 0,6% doze.

Interkonverzije enantiomera nisu utvrđene *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov glavni metabolit.

In vitro je pokazano da levetiracetam i njegov glavni metabolit ne inhibiraju aktivnost glavnih izoformi humanog citokroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Nadalje, levetiracetam ne utječe na glukuronidaciju valproatne kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen utjecaj ili nije imao utjecaja na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Leveteracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi 7 ± 1 sati i ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina, i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66% odnosno 24% doze tijekom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 jest 0,6, odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije te da se glavni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama povezana je s klirensom kreatinina.

Stariji

U starijih osoba poluvijek u plazmi povećan je za oko 40% (10 do 11 sati), što je u svezi sa smanjenjem bubrežne funkcije unutar te populacije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja levetiracetama s obzirom na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti poluvijek iznosi približno 25 i 3,1 sati u razdoblju između dijalize, odnosno tijekom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

U osoba s blagim i umjerenim oštećenjem jetre klirens levetiracetama nije bitno promijenjen. U većine osoba s teškim oštećenjem jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50% uslijed popratnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika nije ispitivana nakon intravenske primjene. Međutim, na temelju farmakokinetičkih svojstava levetiracetama, farmakokinetike u odraslih nakon intravenske primjene i farmakokinetike u djece nakon peroralne primjene, očekuje slična izloženost (AUC) levetiracetamu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 12 godina nakon intravenske i peroralne primjene.

Nakon primjene jedne peroralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvijek levetiracetama bio je 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigiran za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene peroralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina) levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja i povećanja proporcionalna s dozom. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogeni potencijal.

Štetni učinci koji nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima, ali su zapaženi u štakora i u manjoj mjeri u miševa pri razinama izloženosti sličnim razinama izloženosti kod ljudi i s mogućom važnošću za

kliničku primjenu, bile su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišene razine jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni štetni učinci na plodnost ili na reprodukciju u dozama do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m² ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (embryo fetal development, EFD) u štakora s dozama od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo utjecaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, razina pri kojoj se ne uočava štetni učinak) za gravidne štakorice iznosila je 3600 mg/kg/dan, a za fetuse 1200 mg/kg/dan (12-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja provedene su u kunića s dozama od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Doza od 1800 mg/kg/dan izazvala je znatnu maternalnu toksičnost i smanjenje fetalne težine, povezane s povećanom pojavnosti fetusa s anomalijama srčano-žilnog sustava i kostura. NOAEL je za gravidne ženke iznosila < 200 mg/kg/dan, a za fetuse 200 mg/kg/dan (što je jednako MRHD-u, *Maximum Recommended Human Dose*, izraženom u mg/m²).

Studija peri- i postnatalnog razvoja provedena je u štakora dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. NOAEL je iznosila ≥ 1800 mg/kg/dan za F0 ženke, te za preživljenje, rast i razvoj za F1 potomstvo do odbića (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Neonatalne i juvenilne studije na štakorima i psima pokazale su da nema nuspojava u uobičajenim mjerama ishoda razvoja ili sazrijevanja kod primjene doza do 1800 mg/kg/dan (6-erostruka do 17-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina, ledena
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka koji se čuva u PVC vrećicama tijekom 24 sata pri temperaturi od 30°C i pri 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (tip I) od 5 ml s gumenim čepom obloženim bromobutilom i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

Jedna kutija sadrži 10 ili 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pogledajte tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Levetiracetam Hospira koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se postigla ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg podijeljena u dvije dnevne doze.

Tablica 1. Priprema i primjena Levetiracetam Hospira koncentrata za otopinu za infuziju

Doza	Volumen koji se izvlači iz bočice	Volumen otapala	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (pola bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (jedna bočica od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dvije bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	3000 mg/dan

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu, neupotrebljenu otopinu treba baciti.

Utvrđeno je da je Levetiracetam Hospira koncentrat za otopinu za infuziju fizički kompatibilan i kemijski stabilan ako se miješa sa sljedećim otapalima:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju
- otopina Ringerovog laktata za injekciju
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju

Lijek koji sadrži čestice ili je promijenio boju ne smije se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/889/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08 siječanj 2014

Datum posljednje obnove odobrenja: 20 studeni 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 10 ili 25 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg/5 ml levetiracetama.
Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci uključuju natrijev acetat trihidrat, ledenu acetatnu kiselinu, natrijev klorid, vodu za injekcije. Za dodatne informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

500 mg/5 ml

10 bočica

25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Razrijediti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilni koncentrat
levetiracetam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju levetiracetam

Pročitajte pažljivo cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Levetiracetam Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Levetiracetam Hospira
3. Kako primjenjivati Levetiracetam Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Levetiracetam Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Levetiracetam Hospira za što se koristi

Levetiracetam je antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Levetiracetam Hospira se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljajuće epileptične epizode (napadaje). Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaj u početku utječe na samo jednu stranu mozga, ali bi se mogao nakon toga proširiti na veće područje, na obje strane mozga (parcijalni napadaj sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje). Levetiracetam Vam je propisao Vaš liječnik s namjenom smanjivanja broja napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4. godine života.
 - miokloničkih napadaja (kratki, nevoljni grčevi jednog ili grupe mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koju se pretpostavlja da je genetski uzrokovana).

Levetiracetam Hospira koncentrat za otopinu za infuziju se koristi kao alternativni lijek kod bolesnika kod kojih privremeno nije moguće primijeniti antiepileptik levetiracetam kroz usta.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Levetiracetam Hospira

Nemojte primjenjivati Levetiracetam Hospira

- ako ste alergični na levetiracetam, derivate pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Levetiracetam Hospira

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.
- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, obavijestite svog liječnika.
- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Levetiracetam Hospira imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate nepravilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primате liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- Neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- Pogoršanje epilepsije:
Napadaji se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze.
Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije rane životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.

Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Levetiracetam Hospira, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- Levetiracetam Hospira nije indiciran za samostalnu primjenu (monoterapija) u liječenju djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Levetiracetam Hospira

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nemojte uzimati makrogol (liječ koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama jer to može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam Hospira se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno. Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom. Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih mana za Vaše nerođeno dijete. Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Levetiracetam Hospira može narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili alatima ili strojevima jer može uzrokovati osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili se koristiti strojevima dok se ne utvrdi da Vaša sposobnost za takve aktivnosti nije narušena.

Levetiracetam Hospira sadrži natrij

Najveća pojedinačna doza Levetiracetam Hospira koncentrata sadrži 57 mg natrija (19 mg natrija u jednoj bočici) što odgovara 2,85% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija hranom za odraslu osobu. To treba uzeti u obzir ako ste na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Levetiracetam Hospira

Levetiracetam Hospira Vam može dati liječnik ili medicinska sestra u obliku intravenske infuzije. Levetiracetam Hospira se mora primjenjivati dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Intravenski oblik predstavlja drugu mogućnost primjene lijeka kroz usta. Možete se prebaciti s filmom obloženih tableta ili s oralne otopine na intravenski oblik ili obrnuto bez prilagodbe doze. Vaša ukupna dnevna doza i učestalost primjene ostaju jednaki.

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više:

Preporučena doza: između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.

Kad prvi put počnete uzimati Levetiracetam Hospira, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.

Doza u djece (4 do 11 godina) i adolescenata (12 do 17 godina) koji imaju manje od 50 kg:

Preporučena doza: između 20 mg po kg i 60 mg po kg tjelesne težine svaki dan.

Način i put primjene:

Levetiracetam Hospira je namijenjen za primjenu u venu.

Preporučena doza mora biti razrijeđena u najmanje 100 ml kompatibilnog otapala i primijenjena infuzijom tijekom 15 minuta.

Za liječnike i medicinske sestre, detaljnija uputstva za pravilnu primjenu Levetiracetama Hospira se nalaze u dijelu 6.

Trajanje liječenja:

- Nema iskustva sa intravenskom primjenom levetiracetama za razdoblje duže od 4 dana.

Ako prestanete uzimati Levetiracetam Hospira:

Ako prekidate liječenje Levetiracetam Hospirom, kao i u slučaju drugih antiepileptika, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje Levetiracetam Hospirom, pružiti će Vam informacije o postupnom prekidu liječenja Levetiracetam Hospirom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripi i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija), povećane limfne čvorove i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS])
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)

- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko Vas primijeti kod Vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija (izrazita pospanost), glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili nakon povećanja doze neke od nuspojava, poput pospanosti, umora i omaglice, mogu se češće javiti. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nazofaringitis;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanica, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), letargija (nedostatak energije i entuzijazma), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezija (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišeni/nenormalni nalazi funkcije jetre;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], Quinckeov edem [oticanje lica, usana, jezika i grla]);
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- oštećenje mozga (encefalopatija, za detaljan opis simptoma pogledajte podnaslov „Recite odmah svom liječniku“);
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;

- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije;
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehure i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim blijedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*), jako rasprostranjen osip s mjehurima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptički maligni sindrom*).
Prevalencija je značajno veća u japanskih pacijenata u usporedbi s pacijentima koji nisu Japanci.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Levetiracetam Hospira

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kartonskoj kutiji iza oznake EXP ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Levetiracetam Hospira sadrži

- Djelatna tvar poznata pod nazivom levetiracetam. Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.
- Drugi sastojci su: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije (vidjeti dio 2. "Levetiracetam Hospira sadrži natrij").

Kako Levetiracetam Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Levetiracetam Hospira koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra, bezbojna otopina.

Levetiracetam Hospira koncentrat za otopinu za infuziju pakiran je u kutije od 10 ili 25 bočica od 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pravilnu primjenu Levetiracetam Hospira se nalaze u dijelu 3.

Jedna bočica Levetiracetam Hospira koncentrata sadrži 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata od 100 mg/ml). Pogledajte tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Levetiracetam Hospira koncentrata kako bi se postigla ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg podijeljena u dvije doze.

Tablica 1. Priprema i primjena Levetiracetam Hospira koncentrata

Doza	Volumen koji se izvlači iz bočice	Volumen otapala	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (pola bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (jedna bočica od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dvije bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	dva puta na dan	3000 mg/dan

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu, neupotrebljenu otopinu treba baciti.

Rok valjanosti nakon otvaranja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka koji se čuva u PVC vrećicama tijekom 24 sata pri temperaturi od 30°C i pri 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Utvrđeno je da je Levetiracetam Hospira koncentrat fizički kompatibilan i kemijski stabilan ako se miješa sa sljedećim otapalima:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju
- otopina Ringerovog laktata za injekciju
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju