

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Jedna bočica od 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 tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Levetiracetam SUN 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 SUN koncentrat je alternativa za bolesnike kod kojih oralna primjena privremeno nije moguća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje levetiracetamom može se započeti intravenskom ili peroralnom primjenom.

Prijelaz na ili sa peroralne na intravensku primjenu može se učiniti 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.

Trajanje liječenja

Nema iskustva s levetiracetamom primijenjenim intravenski u razdoblju duljem od 4 dana.

Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna;

u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze za ne više od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Stariji (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 se 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 tjelesne težine 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

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

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 tjelesne težine veće 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 završnoj fazi bubrežne bolesti 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 serumskoga kreatinina (mg/dl) pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{visina (cm)} \times \text{ks}}{\text{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

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

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

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Doza i učestalost primjene
		Djeca od 4. godine i adolescenti tjelesne težine 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 završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	--	10 do 20 mg/kg (0,10 do 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 pokazati 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

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Levetiracetam SUN nije dokazana.
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) tjelesne težine manje od 50 kg

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 primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

Doza u djece od 50 kg ili više ista je kao i 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.

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

Dodatna terapija za dojenčad i djecu manju od 4 godine

Sigurnost i djelotvornost Levetiracetam SUN koncentrata za otopinu za infuziju u dojenčadi i djece mlađe od 4 godine nisu utvrđeni.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nema preporuka za doziranje.

Način primjene

Levetiracetam SUN koncentrat je samo za intravensku primjenu i preporučena doza se mora razrijediti u najmanje 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i primijeniti intravenski kao 15-minutna intravenska infuzija (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neki drugi pirolidonski derivat ili na 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 placebo 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-interval, 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 2,5 mmola (ili 57 mg) natrija u najvećoj jednokratnoj dozi (0,8 mmol (ili 19 mg) u jednoj bočici). Bolesnici na dijati s ograničenim unosom natrija trebaju to uzeti u obzir.

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,

valproična kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utječu na farmakokinetiku levetiracetama.

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

Na temelju retrospektivne procjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno oralno 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

Pri istodobnoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/zadržanu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti u bolesnika istodobno liječenih s ova dva lijeka.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiola 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. Primjena levetiracetama zajedno 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 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 velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom 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. Prekid antiepileptičkog liječenja može uzrokovati pogoršanje bolesti, što može biti štetno i za majku i za plod.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi 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 malo ili umjereno utječe 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 objedinjenih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je s levetiracetamom liječeno ukupno 3416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim dobnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. S obzirom na ograničenu izloženost intravenskoj primjeni levetiracetama i s obzirom da su oralni i intravenski oblici bioekvivalentni, sigurnosni podaci za levetiracetam primijenjen intravenski se oslanjaju na levetiracetam primijenjen peroralno.

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 s obzirom na ozbiljnost 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: ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	

<u>MedDRA klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>limfnog sustava</u>					
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	Hiponatrijemija	
<u>Psijhijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni poremećaj**
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom*	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			

<u>MedDRA klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mialgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Ozljeda		

* Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla

** 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.

Opis izdvojenih nuspojava

Rizik anoreksije veći je 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 s levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebo kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebo kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebo kontroliranim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su s iskustvom primjene levetiracetama nakon stavljanja lijeka u promet.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa sigurnošću primjene levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim dobnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebo 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%), labilnost 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 placebo 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 inferioran) 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 na standardiziran i sistematičan način koristeći validirani instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. Međutim, 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 nuspojavu

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-pirolidin-acetamida), 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

Dotatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine životas epilepsijome.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepo i placebo kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti parcijalnih 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 placebo 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. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi < 6 mjeseci.

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

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika s 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 u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12 godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom 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 u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom 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

Farmakokinetički profil je okarakteriziran nakon peroralne primjene. Jednokratna doza 1500 mg levetiracetama razrijeđenog u 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i infundiranog intravenski tijekom 15 minuta je bioekvivalentna 1500 mg levetiracetama uzetog peroralno, danog kao tri tablete od 500 mg.

Procijenjena je intravenska primjena doza do 4000 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida infundiranih tijekom 15 minuta i doza do 2500 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida infundiranih tijekom 5 minuta. Farmakokinetički i sigurnosni profili nisu identificirali nikakvu zabrinutost glede sigurnosti primjene.

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. Farmakokinetički profil levetiracetama neovisan o vremenu također je utvrđen prema intravenskoj infuziji 1500 mg dva puta na dan tijekom 4 dana.

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}) uočena u 17 ispitanika nakon jednokratne intravenske doze od 1500 mg infundirane tijekom 15 minuta bila je $51 \pm \mu\text{g/ml}$ (aritmetička sredina \pm standardna devijacija).

Nema podataka o raspodjeli 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) enzimaska 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. 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. Levetiracetam 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.

Starije osobe

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 nakon intravenske primjene u pedijatrijskih bolesnika nije proučavana. No, na temelju farmakokinetičkih karakteristika levetiracetama, farmakokinetike u odraslih nakon intravenske primjene i farmakokinetike u djece nakon oralne primjene, očekuje se da je izloženost (AUC) levetiracetama u pedijatrijskih bolesnika u dobi 4 do 12 godina slična nakon intravenske i oralne primjene.

Nakon primjene jedne oralne 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 oralne 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 proporcionalna s dozom. Poluvijek 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 kancerogenosti.

Štetni učinci s mogućim značajem za kliničku primjenu koji nisu primijećeni tijekom kliničkih studija, a koji su nađeni kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti kod ljudi, bili su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana tjelesna 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 izloženosti).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (engl. *embryo-foetal 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 2 studije

embrio-fetalnog razvoja 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 (engl. *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, engl. *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

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulje od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Levetiracetam SUN je pakiran u cjevastu bezbojnu staklenu bočicu (tip I) zatvorenu sivim čepom od bromobutil gume, promjera 22 mm i bijelim aluminijskim „flip top“ zatvaračem. Jedna kutija sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kako bi se osigurala ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg u dvije podijeljene doze pogledati Tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Levetiracetam SUN koncentrata za otopinu za infuziju.

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

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	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 je samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Utvrđeno je da je Levetiracetam SUN koncentrat za otopinu za infuziju fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan tijekom barem 24 sata kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi od 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

- otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju
- otopina Ringerova otopine s laktata za injekciju
- otopina injekcija glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/11/741/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. prosinca 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. studeni 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://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 GOTOVOG 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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG 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)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 10 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Levetiracetam SUN 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

Ostale pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

500 mg/5 ml

10 bočica koncentrata za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu

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
Primijenite 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/11/741/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

obrazloženje za nenavođenje Braillea je prihvaćeno

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 SDRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Primijenite odmah nakon razrjeđivanja.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete koristiti ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- 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 SUN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Levetiracetam SUN
3. Kako se Levetiracetam SUN daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Levetiracetam SUN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Levetiracetam SUN i za što se koristi

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

Levetiracetam SUN 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 ponavljane epileptičke napadaje. Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- uz druge antiepileptike (kao dodatna terapija) u liječenju:
 - parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4. godine života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaji mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, dovode do gubitka svijesti) u odraslih i adolescenata starijih od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koju se smatra da je genetski uvjetovana).

Levetiracetam SUN koncentrat za otopinu za infuziju je druga mogućnost za bolesnike kada primjena levetiracetama kroz usta privremeno nije moguća.

2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Levetiracetam SUN

Nemojte koristiti lijek Levetiracetam SUN

- 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 počnete dobivati lijek Levetiracetam SUN

- 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 SUN imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, molimo obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate nepravilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primete 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 SUN, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mladih od 16 godina Levetiracetam SUN se ne primjenjuje samostalno (monoterapija).

Drugi lijekovi i Levetiracetam SUN

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijek koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se 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 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 defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju lijeka Levetiracetam SUN može javiti 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 uzimanje lijeka Levetiracetam SUN ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Levetiracetam SUN sadrži natrij

Jedna najveća pojedinačna doza Levetiracetam SUN koncentrata sadrži 2,5 mmola (ili 57 mg) natrija (0,8 mmola (ili 19 mg) natrija po bočici). To treba uzeti u obzir ako ste na dijete s ograničenim unosom natrija.

3. Kako se Levetiracetam SUN daje

Liječnik ili medicinska sestra će Vam primijeniti lijek Levetiracetam SUN u obliku intravenske infuzije.

Levetiracetam SUN se mora primijeniti dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Intravenski oblik lijeka predstavlja drugu mogućnost načina davanja od one koju ima oblik za primjenu kroz usta. Možete biti prebačeni s jednog na drugi oblik bez prilagođavanja doze. Vaša ukupna dnevna doza i učestalost primjene lijeka ostaje ista. 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:

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

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

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

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

Način i put primjene

Levetiracetam SUN se daje u venu (intravenski).

Preporučena doza mora biti razrijeđena u najmanje 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i nakon toga će biti primjenjena infuzijom kroz 15 minuta.

Za liječnike i medicinske sestre, detaljnija uputa za pravilnu primjenu Levetiracetam SUN-a nalazi se u poglavlju 6.

Trajanje liječenja

Nema iskustva s levetiracetamom primijenjenim intravenski u razdoblju duljem od 4 dana.

Ako prestanete dobivati lijek Levetiracetam SUN

Ako prekidate liječenje lijekom Levetiracetam SUN, kao i u slučaju drugih antiepileptika, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti liječenje lijekom Levetiracetam SUN, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje lijekom Levetiracetam SUN.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom 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 alergijske (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripu 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) i povećane limfne čvorove (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 su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili nakon povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice, mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

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

- nazofaringitis
- somnolencija (pospanost), glavobolja

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi

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

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi

- 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), parestezije (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije)
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije
- gubitak kose, ekcem, svrbež
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima)
- ozljeda

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi

- infekcija
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], angioedem [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 udove, 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 bljedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), 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 kreatinin 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 brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

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 ili ljekarnika. 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 lijek Levetiracetam SUN

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Levetiracetam SUN sadrži

- Djelatna tvar zove se levetiracetam. Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.
- Pomoćne tvari su: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Levetiracetam SUN izgleda i sadržaj pakiranja

Levetiracetam SUN koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra, bezbojna tekućina. Levetiracetam SUN koncentrat za otopinu za infuziju je pakiran u kartonsku kutiju s 10 bočica od 5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/NederlandNorge/ 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/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Σίμι/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

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
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Hrvatska

Medicopharmacia 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

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: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za pravilnu primjenu lijeka Levetiracetam SUN nalaze se u dijelu 3.

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

Tablica 1. Priprema i primjena Levetiracetam SUN koncentrata

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	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 je samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Rok valjanosti nakon prvog razrjeđivanja: s mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene razrjeđene otopine odgovornost su korisnika ako se ista ne upotrijebi odmah i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako razrjeđena otopina nije bila u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Utvrđeno je da je Levetiracetam SUN koncentrat fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje tijekom barem 24 sata i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

- otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju
- otopina Ringerova laktat za injekciju
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju