

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrátrum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg levetiracetám milliliterenként.

Minden egyes 5 ml-es injekciós üveg 500 mg levetiracetámot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

19 mg nátrium injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátrum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátrum).

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Levetiracetam Hospira újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti felnőttek és serdülők – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallott.

A Levetiracetam Hospira adjuváns terápiaként javallott szer

- epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők és 4 éves kor feletti gyermekek – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
- juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
- idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A Levetiracetam Hospira koncentrátrum alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Levetiracetam Hospira-terápia intravénásan, illetve szájon át történő alkalmazással egyaránt elkezdhető.

Az intravénásról a szájon át történő alkalmazásra, illetve az oralisról az intravénás alkalmazásra való áttérés közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A teljes napi összdózist és az adagolás gyakoriságát változtatlanul kell hagyni.

Parciális görcsrohamok

A javallott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az

alábbiaknak megfelelően.

Minden indikációra

Felnőttek (≥ 18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára

A kezdő dózis naponta 2×500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható. A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2×500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2×1500 mg-ig emelhető. Az dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2×250 mg-os vagy 2×500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők és 4 évesnél idősebb gyermekek számára

Az orvosnak a testtömegnek, az életkornak és a dózisonak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömeg alapján történő módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés időtartama

Intravénás levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban nincsenek 4 napnál hosszabb időszakokra vonatkozó tapasztalatok.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (például felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2×500 mg-os dóziscsökkentéssel; 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2×10 mg/ttkg-ot kéthetente).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves korban és afelett)

Csak beszűkült vesefunkciójú idős személyek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

Vesekárosodás

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell beállítani. A dózistáblázat használatához szükség van a kreatinin clearance (CL_{Cr}) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CL_{Cr} (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérumszén-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/perc}) = \frac{[140 - \text{életkor}(\text{évek})] \times \text{testtömeg} (\text{kg})}{72 \times \text{szérumszén-kreatininszint} (\text{mg/dl})} (\times 0,85 \text{ nőknél})$$

Ezután a CL_{Cr}-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml} / \text{perc} / 1,73 \text{ m}^2) = \frac{\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/perc})}{\text{BSA}} \times 1,73$$

az egyén testfelülete (m²)

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
Normális vesefunkció	≥ 80	naponta 2 × 500-1500 mg
Enyhe vesekárosodás	50-79	naponta 2 × 500-1000 mg
Közepesen súlyos vesekárosodás	30-49	naponta 2 × 250-750 mg
Súlyos vesekárosodás	< 30	naponta 2 × 250-500 mg
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek ⁽¹⁾	-	naponta 1 × 500-1000 mg ⁽²⁾

⁽¹⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

⁽²⁾ A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás károsodott vesefunkciójú felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m²-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

$$\text{CLcr (ml/perc/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Testmagasság (cm)} \times \text{ks}}{\text{Szérum-kreatininszint (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks = 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
		Gyermekek 4 éves kortól és 50 kg testtömeg alatti serdülők
Normális	≥ 80	naponta 2 × 10-30 mg/ttkg (0,10-0,30 ml/ttkg)
Enyhe	50-79	naponta 2 × 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg)
Közepes	30-49	naponta 2 × 5-15 mg/ttkg (0,05-0,15 ml/ttkg)
Súlyos	< 30	naponta 2 × 5-10 mg/ttkg (0,05-0,10 ml/ttkg)
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek	--	naponta 1 × 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg) ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

⁽²⁾ Dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a veseelégtelenség mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m² alatti kreatinin clearance értékek esetében a napi fenntartó dózis 50%-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisonak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia.

Monoterápia

A monoterápiában alkalmazott levetiracetam-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg testsúlyú serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.

Kérjük, olvassa el a fenti Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára vonatkozó részt.

Kiegészítő kezelés 4 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára

A kezdő terápiás adag naponta 2×10 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2×30 mg/ttkg-ig emelhető. Az adag változtatását kéthetente legfeljebb napi 2×10 mg/ttkg csökkentéssel vagy emeléssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál.

Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél alkalmazott adag megegyezik a felnőttekével minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, *Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára* vonatkozó részt minden javallat esetén.

Ajánlott dózisok gyermekek és serdülők számára:

Testtömeg	Kezdő dózis: naponta 2×10 mg/ttkg	Maximális dózis: naponta 2×30 mg/ttkg
15 kg ⁽¹⁾	naponta 2×150 mg	naponta 2×450 mg
20 kg ⁽¹⁾	naponta 2×200 mg	naponta 2×600 mg
25 kg	naponta 2×250 mg	naponta 2×750 mg
50 kg felett ⁽²⁾	naponta 2×500 mg	naponta 2×1500 mg

⁽¹⁾ A 25 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekeknél a kezelést lehetőleg a levetiracetam 100 mg/ml belsőleges oldattal kell elkezdeni.

⁽²⁾ Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott adag megegyezik a felnőttekével.

Kiegészítő kezelés csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára

A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél még nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A Levetiracetam Hospira koncentrátum csak intravénásan alkalmazható és az ajánlott dózist legalább 100 ml-nyi kompatibilis oldószerrel fel kell hígítani, és intravénásan kell beadni, 15 perces intravénás

infúzió formájában (lásd a 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat javallott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni szerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal. A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek és serdülők

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz egyetlen, maximális dózisban (0,8 mmol [19 mg] injekciós üvegenként), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,85%-ának felnőtteknél, amit az ellenőrzött nátriumszegény diétán lévő betegeknél figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antiepileptikumok

Felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilesziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett adjuváns kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. Az adag módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4×500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók

(etinilösztadiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Alkohol

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően begyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin levetiracetám-monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Két, nagyrészt ugyanazon északi országokból származó adathalmazt felhasználó, megfigyeléses, populációalapú regiszter vizsgálat adatai – amelyek több mint 1000, epilepsziás anyától született, levetiracetám-monoterápiának prenatálisan kitett gyermeket foglaltak magukban – nem utalnak az autizmus spektrumzavar vagy az értelmi fogyatékoság fokozott kockázatára azokhoz a gyermekekhez képest, akik epilepsziás anyától születtek, de in utero nem voltak kitéve antiepileptikus gyógyszernek. A levetiracetám-csoportba tartozó gyermekek átlagos utánkövetési ideje rövidebb volt, mint azoké a gyermekeké, akik nem voltak kitéve semmilyen antiepileptikus gyógyszernek (például az egyik vizsgálatban 4,4 év vs. 6,8 év).

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát.

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat mértéke nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységekben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmoságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetést vagy gépek kezeléseket. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

Mivel a levetiracetám intravénás alkalmazására korlátozott mértékben került sor, és mivel az orális és az intravénás készítmények bioekvivalensek, ezért az intravénás levetiracetámra vonatkozó gyógyszerbiztonsági információ a levetiracetám orális alkalmazásán alapszik.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$) és nagyon ritka ($<1/10\,000$).

<u>Szervrendszerenkénti csoportosítás</u> <u>MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
<u>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</u>	Nasopharyngitis			Fertőzés	
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis	
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>				Gyógyszerreakció eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS) ⁽¹⁾ , túlérzékenység (beleértve az angioedemát és az anaphylaxiát is)	

<u>Szervrendszerenként</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
<u>i csoportosítás</u> <u>MedDRA szerint</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u>		Anorexia	Testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés	Hyponatraemia	
<u>Pszichiátriai kórképek</u>		Depressio, ellenséges magatartás/agresszivitás, szorongás, insomnia, idegesség/ingerlékenység	Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások,	Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delírium	Obszesszív-kompulzív zavar ⁽²⁾
<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>	Somnolentia, fejfájás	Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor	Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar/ataxia, paraesthesia, figyelemzavar	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia, rohamok súlyosbodása, neuroleptikus malignus szindróma ⁽³⁾	
<u>Szembetegségek és szemészeti tünetek</u>			Diplopia, homályos látás		
<u>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</u>		Vertigo			
<u>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</u>				Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása	
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>		Köhögés			
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>		Hasi fájdalom, diarrhoea,		Pancreatitis	
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>			A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye	Májelégtelenség, hepatitis	

<u>Szervrendszerenként</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>				
<u>i csoportosítás</u> <u>MedDRA szerint</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>	<u>Nagyon ritka</u>
<u>A bőr és a bőr alatti</u> <u>szövet betegségei és</u> <u>tünetei</u>		Bőrkiütés	Alopecia, ekcéma, pruritus	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme	
<u>A csont- és</u> <u>izomrendszer,</u> <u>valamint a kötőszövet</u> <u>betegségei és tünetei</u>			Izomgyengeség, myalgia	Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokiná z-szint emelkedése ⁽³⁾	
<u>Vese- és húgyúti</u> <u>betegségek és tünetek</u>				Akut vesekárosodás	
<u>Általános tünetek, az</u> <u>alkalmazás helyén</u> <u>fellépő reakciók</u>		Asthenia/fár adtság			
<u>Sérülés, mérgezés és a</u> <u>beavatkozással</u> <u>kapcsolatos</u> <u>szövődmények</u>			Sérülés		

⁽¹⁾ Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

⁽²⁾ A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

⁽³⁾ A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

Többszervi túlérzékenységi reakciók

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofiliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám abbahagyásakor.

Egyes esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült

levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekgyógyászati betegeken végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai képességekre gyakorolt hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámához képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám-kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A levetiracetám túlادagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túlادagolás kezelése

A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túlادagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S-enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

In vitro vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca^{2+} -szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca^{2+} -áramokat, valamint csökkenti a Ca^{2+} -felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β -karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágszálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotransmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív.

Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Adjuváns terápia epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 4 évesnél idősebb gyermekek- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát igazolták ki 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18-hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegeknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát igazolták meg egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 14-hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb.

Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikum(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, az adjuváns levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

Adjuváns terápia juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti, gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát igazolták egy kettős vak, placebokontrollos, 16-hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva. A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

Adjuváns terápia idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti, gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebo-kontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapó 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai profilt szájon át történő alkalmazást követően vizsgálták. Egyszeri 1500 mg-os, 100 ml kompatibilis oldószerezrel hígított és 15 perc alatt intravénás infúzió formájában beadott levetiracetám dózis bioekvivalens 1500 mg, három 500 mg-os tabletta formájában szájon át alkalmazott levetiracetámmal.

100 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban oldott, maximum 4000 mg-os dózisok 15 perces, valamint 100 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban oldott, maximum 2500 mg-os dózisok 5 perces intravénás infúzióban történő alkalmazását vizsgálták. A farmakokinetikai és biztonságossági jellemzők nem utaltak semmiféle gyógyszerbiztonsági aggályra.

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyéni belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a szer clearance-e. A levetiracetám időtől független farmakokinetikai profilját napi kétszeri adagolásban, 4 napon át intravénás infúzióban adott, 1500 mg beadását követően igazolták.

A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A levetiracetám farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

Felnőttek és serdülők

Eloszlás

A plazma csúskoncentráció (C_{max}) 17 vizsgálati alany esetében, 1500 mg egyszeri intravénás dózis 15 perces infúzióban történt beadását követően meghatározott értéke $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ volt (számtani átlag $\pm$ standard deviáció).

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a szer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez ($< 10\%$). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/kg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatisz hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P_{450} izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vesejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

In vitro a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P_{450} izoenzimiek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a levetiracetám interakcióba lépne más szerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance $0,96 \text{ ml/perc/kg}$ volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke $0,6$, illetve $4,2 \text{ ml/perc/kg}$, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel. Ajánlatos tehát a levetiracetám napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek (4-12 évesek)

Gyermekeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat intravénás alkalmazást követően. A levetiracetám farmakokinetikai tulajdonságai, valamint a felnőtteknél intravénás alkalmazást követően és gyermekeknél orális adás után mért farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a levetiracetám expozíció (AUC) mértéke várhatóan hasonló lesz 4-12 éves gyermekeknél intravénás és orális alkalmazás esetében.

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismételt orális adagolást ($20\text{-}60 \text{ mg/ttkg/nap}$) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúskoncentrációt $0,5\text{-}1,0$ órával az adagolást követően

mérték. A plazma csúskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor human vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m² vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózissal sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózissal. 3600 mg/ttkg/nap dózissal a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömeg-csökkenés. Nem jelentkezett embryonális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető-szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőtény patkányok (a mg/m² alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózissal markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték

< 200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m² alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőtényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL $\geq$ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m² alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózissal (a mg/m² alapon számított MHRD 6-17-szerese).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-acetát trihidrát
tömény ecetsav
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A PVC zsákban tárolt hígított készítmény alkalmazás közben 30°C-on 24 óráig és 2°C – 8°C-on őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás során alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, a hígítás utáni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es (I-es típusú) injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és lepattintható, alumínium kupakkal lezárva.

Dobozonként 10 vagy 25 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os napi összdózis eléréséhez szükséges Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat. A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz elkészítése és alkalmazása

Dózis	Felhasználandó térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Napi összdózis
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz fizikai szempontból kompatibilisnek és kémiaiilag stabilnak találták, amikor az alábbi oldószerekkel keverték össze:

- Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció
- Ringer-laktát oldatos injekció
- Dextróz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekció

Látható részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött gyógyszert nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ.hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 vagy 25 injekciós üveget tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 500 mg/5 ml levetiracetámot tartalmaz.
100 mg levetiracetám milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-acetát trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.
További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

500 mg/5 ml

10 injekciós üveg

25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót
Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt felhígítandó

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után azonnal felhasználandó

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml steril koncentrátum levetiracetám
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Hígítás után azonnal felhasználandó.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE MEGADVA

500 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz levetiracetám

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Levetiracetam Hospira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Levetiracetam Hospira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Levetiracetam Hospira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Levetiracetam Hospira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Levetiracetam Hospira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A levetiracetám ún. antiepileptikum (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Levetiracetam Hospira:

- felnőttknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia egy olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező parciális görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
- más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
 - generalizációval vagy anélkül jelentkező, ún. parciális görcsrohamok felnőttknél, serdülőknél, gyermekeknél 4 hónapos kortól.
 - mioklonusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokkszerű rángásai) juvenilis mioklonusos epilepsziában szenvedő felnőttknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél;
 - elsődleges (primer) generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) ismeretlen okokból fennálló (idiopátiás), generalizált epilepsziában (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában) szenvedő felnőttknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél.

A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

2. Tudnivalók a Levetiracetam Hospira alkalmazása előtt

Nem alkalmazható Önnél a Levetiracetam Hospira

- ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Levetiracetam Hospira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha vesebetegségben szenved, kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges-e a gyógyszer adagjának módosítása.
- ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Levetiracetam Hospira-val kezelt betegeknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- ha az Ön vagy családja kórtörténetében (az elektrokardiogrammon (EKG-görbén) látható) szívritmuszavarok fordulnak elő, vagy ha olyan betegségben szenved és/vagy olyan kezelésben részesül, amely hajlamossá teszi szívritmuszavarok kialakulására vagy a sóháztartás egyensúlyának felborulására.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

- Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulat- vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
- Az epilepszia súlyosbodása:
A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban. Ha a Levetiracetam Hospira szedése közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.
A korai kezdetű epilepszia egy nagyon ritka formája (az SCN8A mutációival összefüggő epilepszia) esetén, amely többféle rohamot és képességekiesést okoz, előfordulhat, hogy a kezelés alatt a rohamok megmaradnak vagy súlyosbodnak.

Ha a Levetiracetam Hospira alkalmazása közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

Gyermekek és serdülők

- A Levetiracetam Hospira önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem javallott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Levetiracetam Hospira

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt egy órával és azt követően egy órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Levetiracetam Hospira a terhesség ideje alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa ezt szükségesnek ítélte. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A veleszületett rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen. Két klinikai vizsgálat adatai nem utalnak arra, hogy a levetiracetám terhesség alatti alkalmazása fokozná az autizmus vagy az értelmi fogyatékoság kockázatát az újszülötteknél. Ugyanakkor a levetiracetám gyermekek idegrendszeri fejlődésére gyakorolt hatásával kapcsolatosan rendelkezésre álló adatok

korlátozott mennyiségűek.

A Levetiracetam Hospira -kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Levetiracetam Hospira hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve a gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a kezelés hatására álmosnak érezheti magát. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Levetiracetam Hospira nátriumot tartalmaz

A Levetiracetam Hospira koncentrátum egyetlen, maximális adagja 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz (0,8 mmol [azaz 19 mg] nátrium injekciós üvegenként), ami megfelel a nátrium ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi bevitel 2,85%-ának felnőtteknél. Ezt figyelembe kell venni, ha Ön ellenőrzött nátriumtartalmú étrendet követ.

3. Hogyan kell alkalmazni a Levetiracetam Hospira-t?

A Levetiracetam Hospira-t intravénás infúzió formájában az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. A Levetiracetam Hospira -t naponta kétszer kell beadni, egyszer reggel, egyszer este, lehetőleg ugyanabban az időben.

Az intravénás készítmény a szájon át történő alkalmazás alternatíváját nyújtja az Ön számára. Bármikor, adagmódosítás nélkül át lehet állni filmtablettáról belsőleges oldatra vagy intravénás gyógyszerformára, illetve fordítva. Az Ön teljes napi összdózisa és az adagolás gyakorisága változatlan marad.

Kiegészítő kezelés, valamint (16 éves kortól) önmagában történő alkalmazás (monoterápia)

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:

Az ajánlott adag: naponta 1000 mg és 3000 mg között van.

Amikor először kezdi kapni a Levetiracetam Hospira-t, kezelőorvosa egy **alacsonyabb adagot** ír elő az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi dózist felírná Önnek.

Adagok (4 és betöltött 12 életév közötti korú) gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:

Az ajánlott adag: naponta 20 mg/testtömeg-kilogramm és 60 mg/testtömeg-kilogramm között.

Az alkalmazás módja:

A Levetiracetam Hospira-t intravénásan alkalmazzák.

Az ajánlott adagot legalább 100 ml-nyi megfelelő (kompatibilis) oldószerezrel hígítani kell és 15 perces infúzióban adják be Önnek.

Orvosok és egészségügyi szakemberek számára a Levetiracetam Hospira megfelelő alkalmazására vonatkozó részletesebb utasítás a 6. pontban található.

A kezelés időtartama:

- Jelenleg még nincsenek tapasztalatok az intravénás levetiracetám 4 napnál hosszabb ideig történő alkalmazásával kapcsolatban.

Ha idő előtt abbahagyja a Levetiracetam Hospira alkalmazását

A kezelés abbahagyása esetén, hasonlóan más antiepileptikus gyógyszerekhez, a Levetiracetam Hospira adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében.

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Levetiracetam Hospira kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Levetiracetam Hospira adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra, amennyiben a következőket tapasztalja:

- gyengeség, kábultság vagy szédülés, vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödéma)
- influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkütiés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimszintek és az egyik fehérvérsejttypus számának emelkedése (eozinofília), és nyirokcsomó-megnagyobbodás és egyéb szervek érintettsége követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
- olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
- bőrkütiés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
- kiterjedt bőrkütiés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*)
- a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
- súlyos mentális változások jelei vagy, ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álomosság), amnézia (emlékezetkiesés), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álomosság, a kimerültség és a szédülés mellékhatás gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél több beteget érinthet

- orr- garatgyulladás;
- aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- étvágytalanság (anorexia);
- depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
- görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- köhögés;

- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
- bőrkiütés;
- gyengeség (aszténia)/fáradtság.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a vérlemezék számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- testsúlycsökkenés, testsúlynövekedés;
- öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
- emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés), figyelemzavar (koncentrációs képtelenség);
- kettőslátás (diplopia), homályos látás;
- a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/ kóros értékei;
- hajhullás, ekcéma, viszketés;
- izomgyengeség, izomfájdalom;
- sérülés.

Ritka: 1 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- fertőzés;
- valamennyi véresejt-típus számának csökkenése;
- súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és fontos allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
- a vér nátriumszintjének csökkenése;
- öngyilkosság, személyiségzavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
- delirium;
- agykárosodás (enkefalopátia) (lásd a „Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát ...” című részt a tünetek részletes leírásáért);
- a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
- a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
- szívritmus megváltozása (az elektrokardiogram alapján);
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- májbetegségek, például májelégtelenség, májgyulladás;
- a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
- bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*);
- rabdomiolízis (az izomszövet lebomlása) ami a szérumban kreatin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél;
- sántítás vagy járási nehézség;
- a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot (a *neuroleptikus malignus szindróma*nak nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ismétlődő, nem kívánt gondolatok vagy érzések, vagy késztetés megtenni valamit újra és újra (obszesszív-kompulzív zavar).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Levetiracetam Hospira -t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Levetiracetam Hospira?

- A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám. Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum minden millilitere 100 mg levetiracetámot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-acetát trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont "A Levetiracetam Hospira nátriumot tartalmaz").

Milyen a Levetiracetam Hospira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta, színtelen, steril oldat.

A Levetiracetam Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz 5 ml-es injekciós üvege 10 vagy 25 injekciós üveget tartalmazó dobozba van csomagolva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ.hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Levetiracetam Hospira megfelelő alkalmazására vonatkozó utasítás a 3. pontban található.

Egy injekciós üveg Levetiracetam Hospira koncentrátum 500 mg levetiracetámot tartalmaz (5 ml 100 mg/ml-es koncentrátum). A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os teljes napi dózis eléréséhez szükséges Levetiracetam Hospira koncentrátum ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat. A Levetiracetam Hospira koncentrátum elkészítése és alkalmazása

Dózis	Felhasználandó térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Napi összdózis
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

Alkalmazás közbeni eltarthatóság:

A hígított készítmény alkalmazás közben PVC zsákban tárolva 30 °C-on 24 óráig és 2-8 °C-on őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve ha a feloldás során alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség.

A Levetiracetam Hospira koncentrátumot fizikai szempontból kompatibilisnek és kémiailag stabilnak találták, amikor az alábbi oldószerekkel keverték össze:

- Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció
- Ringer-laktát oldatos injekció
- Dextróz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekció