VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Levetiracetam SUN 100 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver ml inniheldur 100 mg af levetiracetami.
Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 mg af levetiracetami.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 19 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tært, litlaust lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Levetiracetam SUN er ætlað til einlyfjameðferðar við hlutaflogum með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og unglingum frá 16 ára aldri, með nýgreinda flogaveiki.

Levetiracetam SUN er ætlað ásamt öðrum lyfjum
- til meðferðar handa fullorðnum, unglingum og börnum frá 4 ára aldri með flogaveiki þegar um er að ræða hlutaflog (partial onset seizures) með eða án síðkominna alfloga
- til meðferðar við vöðvakippaflogum (myoclonic seizures) hjá fullorðnum og unglingum, 12 ára eða eldri, með vöðvakippaflog sem koma fram á unglingsárum (juvenile myoclonic epilepsy)
- til meðferðar við frumkomnum þankippaalflogum (primary generalised tonic-clonic seizures) hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

Levetiracetam SUN þykkni er valkostur fyrir sjúklinga þegar ekki hentar tímabundið að gefa lyfið með inntöku.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hefja má meðferð með levetiracetami með gjöf lyfsins í bláæð eða til inntöku.
Skipta má beint úr gjöf til inntöku og yfir í gjöf í bláæð, eða öfugt, án skammtaaðlögunar. Nota skal sama heildarskammt á sólarhring og sömu skammtatíðni.

Hlutaflog
Ráðlagður skammtur fyrir einlyfjameðferð (frá 16 ára aldri) og viðbótarmeðferð er sá sami; eins og rakið er hér að neðan.

Allar ábendingar

Fullorðnir (≥ 18 ára) og unglingar (12 til 17 ára), sem vega 50 kg eða meira

Upphaflegur meðferðarskammtur er 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Þennan skammt má gefa á fyrsta degi meðferðar. Hins vegar má gefa lægri upphafsskammt, 250 mg tvisvar sinnum á sólarhring samkvæmt mati læknis á fækkun floga samanborið við hugsanlegar aukaverkanir. Þennan skammt má auka í 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring eftir tvær vikur.
Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli, má auka sólarhringsskammtinn í allt að 1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Skömmtum má breyta með því að auka eða minnka þá um 250 mg eða 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja til fjögurra vikna fresti.

Unglingar (12 til 17 ára), sem vega minna en 50 kg og börn frá 4 ára aldri

Læknir skal ávísa viðeigandi lyfjaformi, pakkningastærð og styrk sem hentar best miðað við þyngd, aldur og skammt. Vísað er til kaflans um *Börn* varðandi skammtaaðlögun miðað við þyngd.

Meðferðarlengd
Engin reynsla er af notkun levetiracetams í bláæð í lengri tíma en 4 sólarhringa.

Meðferð hætt
Ef þarf að hætta meðferð með levetiracetami er mælt með að minnka skammtinn smám saman (t.d. hjá fullorðnum og unglingum, sem vega meira en 50 kg: minnka um 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring aðra til fjórðu hverja viku; hjá ungbörnum eldri en 6 mánaða, börnum og unglingum sem vega minna en 50 kg: ekki ætti að minnka skammt um meira en 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring aðra hverja viku).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)
Mælt er með því að skömmtum sé breytt hjá öldruðum í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Skert nýrnastarfsemi
Ákvarða verður sólarhringsskammt fyrir hvern einstakling með hliðsjón af nýrnastarfsemi.

Fyrir fullorðna sjúklinga er vísað til eftirfarandi töflu og skal breyta skammti í samræmi við hana. Til að nota þessa skammtatöflu þarf að áætla úthreinsun kreatinins (CLcr) sjúklingsins í ml/mín. Áætla má CLcr í ml/mín. á grundvelli kreatinins í sermi (mg/dl), fyrir fullorðna og unglinga sem vega 50 kg eða meira, samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\text{CLcr (ml/mín)} = \frac{[140 - \text{aldur (ár)}] \times \text{þyngd (kg)}}{72 \times \text{kreatinin í sermi (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ fyrir konur})$$

CLcr er svo aðlagað fyrir líkamsyfirborð (BSA) samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\text{CLcr (ml/mín/1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/mín)}}{\text{BSA einstaklings (m}^2)} \times 1{,}73$$

Breytingar á skömmtum handa fullorðnum og unglingum, sem vega meira en 50 kg og eru með

skerta nýrnastarfsemi

Flokkun	Úthreinsun kreatinins (ml/mín/1,73 m^2)	Skammtur og skammtatíðni
Eðlileg	≥ 80	500-1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Væg	50-79	500-1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Í meðallagi	30-49	250-750 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Alvarleg	< 30	250-500 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Sjúklingar með nýrna-bilun á lokastigi, sem eru í skilun (1)	-	500-1.000 mg einu sinni á sólarhring (2)

(1) Mælt er með 750 mg hleðsluskammti fyrsta dag meðferðar með levetiracetami.
(2) Eftir skilun er mælt með 250 til 500 mg aukaskammti.

Hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi þarf að breyta skammti levetiracetams með hliðsjón af nýrnastarfsemi vegna þess að úthreinsun levetiracetams tengist nýrnastarfsemi. Þessar ráðleggingar eru byggðar á rannsókn á fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Áætla má CLcr í ml/mín/1,73 m^2 á grundvelli kreatinins í sermi (mg/dl) fyrir yngri unglinga og börn, samkvæmt eftirfarandi formúlu (Schwartz formúlu):

$$\text{CLcr (ml/mín/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Hæð (cm) x ks}}{\text{Kreatinin í sermi (mg/dl)}}$$

ks=0,55 fyrir börn yngri en 13 ára og fyrir unglingsstúlkur, ks=0,7 fyrir unglingsdrengi.

Aðlögun skammta hjá börnum og unglingum sem vega minna en 50 kg og eru með skerta nýrnastarfsemi:

Flokkun	Úthreinsun kreatinins (ml/mín./1,73 m^2)	Skammtur og skammtatíðni
		Börn frá 4 ára og unglingar sem vega minna en 50 kg
Eðlileg	≥ 80	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Væg	50-79	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Í meðallagi	30-49	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Alvarleg	< 30	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) tvisvar sinnum á sólarhring
Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi, sem eru í skilun	--	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) einu sinni á sólarhring (1) (2)

(1) Mælt er með 15 mg/kg (0,15 ml/kg) hleðsluskammti á fyrsta degi meðferðar með levetiracetami.
(2) Eftir skilun er mælt með 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) aukaskammti.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi getur úthreinsun kreatinins gefið til kynna vanmat á

skertri nýrnastarfsemi. Því er mælt með því að viðhaldsskammtur á sólarhring sé minnkaður um 50 % þegar úthreinsun kreatinins er < 60 ml/mín/1,73 m^2.

Börn

Læknir skal ávísa viðeigandi lyfjaformi, pakkningastærð og styrk sem hentar best miðað við aldur, þyngd og skammt.

Einlyfjameðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára með Levetiracetam SUN sem einlyfjameðferð.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Unglingar (16 og 17 ára) sem vega 50 kg eða meira, með hlutaflog (partial onset seizures) með eða án síðkominna alfloga með nýlega greinda flogaveiki
Sjá kaflann hér að ofan fyrir *Fullorðna (≥18 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem vega 50 kg eða meira*.

Viðbótarmeðferð hjá börnum (á aldrinum 4 til 11 ára) og unglingum (12 til 17 ára), sem vega minna en 50 kg

Upphaflegur meðferðarskammtur er 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.
Með hliðsjón af klínískri svörun og þoli, má auka skammtinn í allt að 30 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring. Skammta má hvorki auka né minnka um meira en 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring á tveggja vikna fresti. Nota skal minnsta virkan skammt fyrir allar ábendingar.

Skammtur hjá börnum sem vega 50 kg eða meira er sá sami og hjá fullorðnum fyrir allar ábendingar.
Sjá kaflann hér að ofan fyrir *Fullorðna (≥18 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem vega 50 kg eða meira* fyrir allar ábendingar.

Ráðlagður skammtur handa börnum og unglingum:

Þyngd	Upphafsskammtur: 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	Hámarksskammtur: 30 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring
15 kg (1)	150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	450 mg tvisvar sinnum á sólarhring
20 kg (1)	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	600 mg tvisvar sinnum á sólarhring
25 kg	250 mg tvisvar sinnum á sólarhring	750 mg tvisvar sinnum á sólarhring
Frá 50 kg (2)	500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	1.500 mg tvisvar sinnum á sólarhring

(1) Börn 25 kg eða léttari eiga frekar að hefja meðferð með Levetiracetam SUN 100 mg/ml mixtúru, lausn.
(2) Skammtur handa börnum og unglingum, sem vega 50 kg eða meira, er eins og handa fullorðnum.

Viðbótarmeðferð fyrir ungabörn og börn yngri en 4 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Levetiracetam SUN innrennslisþykknis, lausnar hjá ungabörnum og börnum yngri en 4 ára.
Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta.

Lyfjagjöf
Levetiracetam SUN þykkni er einungis til notkunar í bláæð og þynna verður ráðlagðan skammt í að minnsta kosti 100 ml af samrýmanlegri þynningarlausn og gefa verður lyfið með innrennsli í bláæð á 15 mínútum (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum pyrrolidonafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi
Vera má að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með nýrnabilun sem fá meðferð með levetiracetami. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er mælt með því að nýrnastarfsemi sé metin áður en skammtar eru ákvarðaðir (sjá kafla 4.2).

Bráður nýrnaskaði
Notkun levetiracetams hefur örsjaldan verið tengd við bráðan nýrnaskaða, þar sem tími þar til skaði kemur fram er allt frá fáeinum dögum til nokkura mánaða.

Fjöldi blóðkorna
Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá fækkun á fjölda blóðkorna (daufkyrningafæð, kyrningaþurrð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð) í tengslum við gjöf levetiracetams, yfirleitt við upphaf meðferðar. Mælt er með heildarblóðfrumutalningu hjá sjúklingum sem finna fyrir miklum slappleika, hita, endurteknum sýkingum eða blóðstorkuröskunum (kafli 4.8).

Sjálfsvíg
Greint hefur verið frá sjálfsvígum, sjálfsvígstilraunum, sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum (þar með talið levetiracetam). Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum sem gerðar voru á flogaveikilyfjum samanborið við lyfleysu kom fram dálítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir.

Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til þunglyndis og/eða sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshegðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) er ráðlagt að leita til læknis ef einkenna þunglyndis og/eða sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshegðunar verður vart.

Afbrigðileg og árásargjörn hegðun
Levetiracetam getur valdið geðrofseinkennum og afbrigðilegri hegðun, þ.m.t. skapstyggð og árásargirni. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með levetiracetami m.t.t. geðrænna einkenna sem benda til veigamikilla breytinga á skapi og/eða persónuleika. Ef vart verður við slíka hegðun skal íhuga að aðlaga meðferðina eða hætta meðferð smám saman. Sjá kafla 4.2 ef íhugað er að hætta meðferð.

Versnun floga
Eins og aðrar tegundir flogaveikilyfja getur levetiracetam í mjög sjaldgæfum tilvikum aukið tíðni floga eða alvarleika þeirra. Oftast var greint frá þessum þverstæða verkunarhætti á fyrsta mánuði eftir að upphafsskammtur af levetiracetami var gefinn eða þegar skammturinn var aukinn og gekk til baka þegar meðferð var hætt eða skammtur minnkaður. Ráðleggja skal sjúklingum að ráðfæra sig strax við lækninn ef versnun flogaveiki kemur fram.
Til dæmis hefur verið tilkynnt um skort á verkun eða versnun floga hjá sjúklingum með flogaveiki í tengslum við stökkbreytingar í alfa undireiningu 8 spennustýrðra natríumgangna (SCN8A).

Lenging QT-bils á hjartalínuriti
Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur lenging QT-bils á hjartalínuriti sést við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins. Levetiracetam skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru með lengingu á QTc-bili, hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið og hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi hjartasjúkdóm eða truflanir á saltajafnvægi.

Börn
Fyrirliggjandi upplýsingar um börn benda ekki til áhrifa á vöxt og kynþroska. Hins vegar eru langtíma áhrif á börn hvað varðar námsgetu, vitsmuni, vöxt, starfsemi innkirtla, kynþroska og getu til barneigna ekki enn þekkt.

Hjálparefni
Lyfið inniheldur 2,5 mmól (eða 57 mg) af natríum í hverjum hámarks stakskammti (0,8 mmól (eða 19 mg) í hverju hettuglasi). Sjúklingar á natríumsnauðu fæði þurfa að taka tillit til þessa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Flogaveikilyf
Upplýsingar úr klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá fullorðnum fyrir markaðssetningu lyfsins benda til þess að levetiracetam hafi ekki áhrif á sermisþéttni annarra flogaveikilyfja (fenytoins, carbamazepins, valproinsýru, fenobarbitals, lamotrigins, gabapentins og primidons) og að þessi flogaveikilyf hafi ekki áhrif á lyfjahvörf levetiracetams.

Eins og hjá fullorðnum liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf hjá börnum sem fengu allt að 60 mg/kg/dag skammt af levetiracetami.
Aftursýnt mat á lyfjahvarfamilliverkunum hjá börnum og unglingum með flogaveiki (4 til 17 ára) staðfesti, að viðbótarmeðferð með levetiracetami til inntöku hafði ekki áhrif á jafnvægisþéttni carbamazepins og valproats í sermi þegar þessi lyf voru gefin samtímis. Hins vegar benda upplýsingar til 20% meiri úthreinsunar levetiracetams hjá börnum sem nota ensímhvetjandi flogaveikilyf. Ekki þarf að breyta skammti.

Probenecid
Sýnt hefur verið fram á að probenecid (500 mg fjórum sinnum á sólarhring), lyf sem hindrar nýrnapípluseytingu, hamlar úthreinsun aðalumbrotsefnisins um nýru en hamlar ekki úthreinsun levetiracetams. Samt sem áður helst þéttni þessa umbrotsefnis lág.

Methotrexat
Greint hefur verið frá því að samhliða gjöf levetiracetams og methotrexats minnkar úthreinsun methotrexats, sem leiðir af sér að þéttni methotrexats í blóði eykst/lengist í gildi sem kunna að valda eitrun. Fylgjast skal vel með þéttni methotrexats og levetiracetams í blóði hjá sjúklingnum sem fá samhliðameðferð með lyfjunum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og aðrar lyfjahvarfamilliverkanir
Levetiracetam 1.000 mg á sólarhring hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (etinylestradiol og levonorgestrel); kennistærðir innkirtla (gulbúsörvandi hormón og progesteron) breyttust ekki. Levetiracetam 2.000 mg á sólarhring hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxins og warfarins; protrombintímar breyttust ekki. Samhliða notkun digoxins, getnaðarvarnalyfja til inntöku og warfarins hafði ekki áhrif á lyfjahvörf levetiracetams.

Áfengi
Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um milliverkanir levetiracetams við áfengi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri
Konur á barneignaraldri ættu að fá sérfræðiráðgjöf. Endurskoða skal meðferð með levetiracetami þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi. Eins og við á um öll flogaveikilyf, skal forðast að hætta notkun levetiracetams skyndilega þar sem það getur valdið gegnumbrotsflogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar fyrir konuna og ófætt barnið. Velja skal einlyfjameðferð þegar það er hægt vegna þess að meðferð með mörgun flogaveiklyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddri vansköpun heldur en einlyfjameðferð, allt eftir því hvaða flogaveiklyf eiga í hlut.

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar eftir markaðssetningu sem liggja fyrir um konur á meðgöngu útsettar fyrir levetiracetam einlyfjameðferð (fleiri en 1.800, meðal þeirra fleiri en 1.500 útsettar á fyrsta þriðjungi meðgöngu) benda ekki til aukinnar hættu á meiriháttar meðfæddri vansköpun. Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um taugaþroska hjá börnum sem voru útsett fyrir levetiracetam einlyfjameðferð í legi. Hins vegar benda núverandi faraldsfræðilegar rannsóknir (á um 100 börnum) ekki til aukinnar hættu á frávikum eða seinkun í taugaþroska.
Levetiracetam má nota á meðgöngu ef klínísk þörf er talin á því að loknu ítarlegu mati. Í slíkum tilfellum er mælt með því að lægsti virki skammturinn sé notaður.
Líffeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu geta haft áhrif á þéttni levetiracetams. Minnkuð þéttni levetiracetam í plasma hefur verið merkjanleg á meðgöngu. Minnkunin er mest síðustu 3 mánuði meðgöngunnar (allt að 60% af upphafsþéttni fyrir meðgöngu). Tryggja skal viðeigandi klíníska meðferð hjá konum sem hafa eru meðhöndlaðar með levetiracetam á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Levetiracetam skilst út í brjóstamjólk. Því er ekki mælt með brjóstagjöf. Hins vegar ef meðferð með levetiracetam er nauðsynleg meðan á brjóstagjöf stendur á að meta ávinning/áhættu af meðferðinni með mikilvægi brjóstagjafar í huga.

Frjósemi

Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir, hugsanleg hætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Levetiracetam hefur væg eða miðlungs mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.
Vegna hugsanlegs breytileika í næmi einstaklinga, gætu sumir sjúklingar fundið fyrir svefnhöfga eða öðrum einkennum tengdum miðtaugakerfi, einkum í upphafi meðferðar eða í kjölfar þess að skammtar eru auknir. Því er mælt með að þessir einstaklingar gæti varúðar við verk sem krefjast sérstakrar hæfni, t.d. akstur ökutækja eða notkun véla. Ráðleggja skal sjúklingum að stunda hvorki akstur né notkun véla fyrr en fyrir liggur að geta þeirra til slíkra verka sé ekki skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Þær aukaverkanir sem oftast voru tilkynntar voru nefkoksbólga, svefnhöfgi, höfuðverkur, þreyta og sundl. Upplýsingar um aukaverkanir, sem koma fram hér fyrir neðan, eru byggðar á heildargreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með öllum ábendingum sem voru rannsakaðar, með þátttöku alls 3.416 sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með levetricetami. Til viðbótar þessum upplýsingum eru upplýsingar úr tilsvarandi framhaldsrannsóknum og upplýsingar sem fengist hafa við reynslu eftir markaðssetningu. Öryggisupplýsingar um levetiracetam eru almennt svipaðar hjá öllum aldurshópum (fullorðnum sjúklingum og börnum) og við notkun við öllum samþykktum ábendingum flogaveiki. Vegna takmarkaðrar notkunar levetiracetams í bláæð og vegna þess að lyfjaformin til inntöku eru hvað aðgengi varðar jafngild (bioequivalent) innrennslislyfinu, byggjast upplýsingar um öryggi levetiracetams til notkunar í bláæð, á upplýsingum um levetiracetam til inntöku.

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum (hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungabörnum >1 mánaðar) og sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp eftir líffærakerfum og tíðni í eftirfarandi töflu. Aukaverkanir eru taldar upp eftir minnkandi alvarleika og tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Líffærakerfi	Tíðniflokkar				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoks-bólga			Sýking	
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, kyrningaþurrð	
Ónæmiskerfi				Lyfjaviðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) [(1)], ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmi)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	Þyngdartap, þyngdaraukning	Blóðnatríumlækkun	
Geðrænvandamál		Þunglyndi, óvild/árásargirni, kvíði, svefnleysi, tauga-óstyrkur/skap-styggð	Tilraunir til sjálfsvígs, sjálfsvígshugsanir, geðrof (psychotic disorder), afbrigðileg hegðun, ofskynjanir, reiði, ruglástand, kvíðakast, tilfinningasveiflur/skapsveiflur, æsingur	Sjálfsvíg, persónu-leikabreytingar, óeðlilegur þankagangur, óráð	Áráttu- og þráhyggjuröskun [(2)]
Taugakerfi	Svefnhöfgi, höfuð-verkur	Krampar, jafnvægistruflanir, sundl, svefndrungi, skjálfti	Minnisleysi, minnisskerðing, skortur á samhæfingu/ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), náladofi, truflanir á athygli	Fettu- og brettuhreyfingar (choreoathetosis), hreyfingatregða, ofhreyfingar, röskun á göngulagi, heilakvilli, versnun floga, illkynja sefunarheilkenni [(2)]	
Augu			Tvísýni, þokusýn		
Eyru og völundarhús		Svimi			
Hjarta				Lengt QT-bil á hjartalínuriti	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti			

Líffærakerfi	Tíðniflokkar				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri		Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun, uppköst, ógleði		Brisbólga	
Lifur og gall			Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarrannsóknum	Lifrarbilun, lifrarbólga	
Nýru og þvagfæri				Bráður nýrnaskaði	
Húð og undirhúð		Útbrot	Hárlos, exem, kláði	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt	
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðva slappleiki, vöðvaverkir	Rákvöðalýsa og hækkun á kreatínkínasa í blóði[3]	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi/þreyta			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Áverkar		

[1] Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.
[2] Í rannsóknum eftir markaðssetningu kom örsjaldan fram að sjúklingar með forsögu um undirliggjandi áráttu- og þráhyggjuröskun eða geðraskanir hafi þróað með sér áráttu- og þráhyggjuröskun.
[3] Algengi er marktækt meira hjá japönskum sjúklingum borið saman við sjúklinga sem ekki eru japanskir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fjölkerfa ofnæmisviðbrögð
Fjölkerfa ofnæmisviðbrögð (einnig kölluð lyfjaviðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) hafa verið tilkynnt í mjög sjaldgæfum tilvikum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með levetiracetami. Klínísk einkenni geta komið fram 2 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar. Þessi viðbrögð koma fram á ólíkan hátt en vanalega með hita, útbrotum, bjúg í andliti, eitlakvillum, marktækum frávikum í blóði og geta tengst ólíkum líffærakerfum, aðallega lifur. Ef grunur leikur á fjölkerfa ofnæmisviðbrögðum skal hætta notkun levetiracetams.

Hættan á lystarleysi er meiri þegar levetiracetam er gefið samtímis topiramati.
Í nokkrum tilvikum kom í ljós að hárlos gekk til baka þegar notkun levetiracetams var hætt.
Beinmergsbæling var greind í sumum tilfellum blóðfrumufæðar.

Tilfelli um heilakvilla komu venjulega fram í upphafi meðferðar (fáeinir dagar til nokkurra mánaða) og gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

Börn

Í heild hafa 190 sjúklingar, frá 1 mánaðar að 4 ára aldri, verið meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og framhaldsrannsóknum, sem ekki voru blindar. Sextíu þessara sjúklinga voru meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í heild hafa 645 sjúklingar, á aldrinum 4-16 ára, verið meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og framhaldsrannsóknum, sem ekki voru blindar. Af þessum sjúklingum voru 233 meðhöndlaðir með levetiracetami í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Til viðbótar þessum upplýsingum varðandi báða þessa aldurshópa barna eru upplýsingar sem komið hafa fram við notkun levetiracetam eftir markaðssetningu.

Til viðbótar var 101 ungbarn yngra en 12 mánaða útsett í öryggisrannsóknum eftir markaðssetningu. Ekki komu fram neinar nýjar upplýsingar um öryggi levetiracetams hjá ungbörnum yngri en 12 mánaða sem voru með flogaveiki.

Aukaverkanir levetiracetam eru almennt svipaðar milli aldurshópa og eru almennt svipaðar hjá öllum aldurshópum og við notkun við öllum samþykktum ábendingum við flogaveiki. Öryggisniðurstöður varðandi börn í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru í samræmi við öryggi við notkun levetiracetam hjá fullorðnum, nema varðandi aukaverkanir tengdar hegðun og geðrænum vandamálum, sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Hjá börnum og unglingum á aldrinum 4-16 ára voru uppköst (mjög algeng, 11,2%), æsingur (algeng, 3,4%), skapsveiflur (algeng, 2,1%), tilfinningalegt ójafnvægi (algeng, 1,7%), árásargirni (algeng, 8,2%), afbrigðileg hegðum (algeng, 5,6%) og svefndrungi (algeng, 3,9%) oftar tilkynnt en hjá öðrum aldurshópum eða hjá heildarþýði. Hjá ungabörnum og börnum frá 1 mánaðar aldri að 4 ára aldri, voru skapstyggð (mjög algeng, 11,7%) skortur á samhæfingu (algeng, 3,3%) oftar tilkynnt en hjá öðrum aldurshópum eða hjá heildarþýði.

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu á öryggi hjá börnum, sem hönnuð var til að sýna fram á jafngildi (non-inferiority), voru vitsmunaþroski og taugasálfræðileg áhrif levetiracetams metin hjá börnum á aldrinum 4 til 16 ára, með hlutaflog. Niðurstöður sýndu að levetiracetam væri ekki frábrugðið (heldur jafngilt) lyfleysu með tilliti til breytinga frá upphafi rannsóknarinnar samkvæmt mælikvarða á athygli og minni og sjónrænu minnisprófi (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) hjá þýðinu sem meðhöndlað var samkvæmt rannsóknaráætluninni. Niðurstöður mælinga samkvæmt staðlaðri og kerfisbundinni leið með viðurkenndri aðferð við að meta hegðun og tilfinningaþroska (spurningalisti varðandi atferli og tilfinningar barna og unglinga (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist)) gáfu til kynna versnun árásargirni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með levetiracetami.
Hins vegar, urðu sjúklingar sem notuðu levetiracetam til langs tíma, í opinni langtíma eftirfylgnirannsókn, ekki varir við versnun á atferli og tilfinningum, að meðaltali, einkum voru niðurstöður mælinga á árásargirni ekki síðri en niðurstöður mælinga í upphafi rannsóknar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Svefnhöfgi, æsingur, árásargirni, minnkuð meðvitund, öndunarslæving og dá hafa sést við ofskammtanir levetiracetams.

Meðhöndlun ofskömmtunar

Ekkert sértækt mótefni er til gegn levetiracetami. Meðferð við ofskömmtun fer því eftir einkennum og getur falið í sér blóðskilun. Skilvirkni skilunar við úthreinsun levetiracetams er 60% og 74% fyrir aðalumbrotsefni þess.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX14.

Virka efnið, levetiracetam, er pyrrolidonafbrigði (S-handhverfa af α-etýl-2-oxó-1-pyrrolidin acetamíði), sem er efnafræðilega óskylt virkum efnum flogaveikilyfja sem nú eru notuð.

Verkunarháttur

Enn sem komið er hefur verkunarháttur levetiracetams ekki verið skýrður að fullu. Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* benda til þess að levetiracetam hafi ekki áhrif á grunneiginleika frumna og venjulegan taugaboðflutning.

Í rannsóknum *in vitro* hefur komið í ljós, að levetiracetam hefur áhrif á þéttni Ca^{2+} í taugum með því að hamla að hluta til Ca^{2+} rafboðum af gerð N og með því að draga úr losun Ca^{2+} úr forða í taugum. Auk þessa snýr það að hluta til við minnkun á rafboðum um GABA- og glýsínhlið af völdum zínks og β-carbolina. Enn fremur hefur komið í ljós í rannsóknum*in vitro*, að levetiracetam binst sértækum stað í heilavef nagdýra. Þessi bindistaður er prótein 2A í taugamótablöðrum, sem talið er að sé bendlað við samruna blaðra og losun taugaboðefnis úr frumum. Levetiracetam og skyldar hliðstæður sýna vaxandi sækni í að bindast próteini 2A í taugamótablöðrum sem er í samræmi við hæfni þeirra til að koma í veg fyrir hljóðflog í músum. Þessar niðurstöður benda til þess að milliverkanir milli levetiracetams og próteins 2A í taugamótablöðrum virðist eiga þátt í að skýra verkun lyfsins á flog.

Lyfhrif

Í ýmsum dýramódelum eykur levetiracetam vernd gegn hlutaflogum og frumkomnum alflogum án þess að hafa krampavaldandi áhrif í byrjun (pro-convulsant effect). Aðalumbrotsefnið er óvirkt. Hjá mönnum hefur virkni á bæði sjúkdómsmyndir hlutafloga og alfloga (flogalík flogaboð [epileptiform discharge]/ ljósviðbragðaköst) staðfest breiða lyfjafræðilega verkun levetiracetams.

Verkun og öryggi

Meðferð með öðrum lyfjum, við hlutaflogum með eða án síðkominna alfloga hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 4 ára aldri með flogaveiki

Hjá fullorðnum hefur verið sýnt fram á verkun levetiracetams í 3 tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, þar sem gefin voru 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg/sólarhring, skipt í 2 skammta, í allt að 18 vikna meðferð. Í greiningu á sameinuðum upplýsingum var hlutfall sjúklinga sem miðað við upphafsgildi náði að minnsta kosti 50% fækkun hlutafloga á viku við stöðugan skammt (12/14 vikur) 27,7%, 31,6% og 41,3% fyrir sjúklinga sem fengu levetiracetam 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg, tilgreint í sömu röð og 12,6% fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Hjá börnum (4 til 16 ára) var sýnt fram á verkun levetiracetams í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem 198 sjúklingar tóku þátt í og meðferðin stóð yfir í 14 vikur. Í þessari rannsókn fengu

sjúklingarnir staðlaðan skammt af levetiracetami sem var 60 mg/kg/sólarhring (skipt í tvo skammta á sólarhring).
Hlutfall sjúklinga sem miðað við upphafsgildi náðu að minnsta kosti 50% fækkun hlutafloga á viku var 44,6% fyrir þá sem fengu levetiracetam og 19,6% fyrir þá sem fengu lyfleysu. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 11,4% sjúklinga án floga í að minnsta kosti 6 mánuði og 7,2% sjúklinganna voru án floga í að minnsta kosti 1 ár.
35 ungbörn yngri en 1 árs með hlutaflog voru útsett í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu og af þeim voru einungis 13 yngri en 6 mánaða.

Einlyfjameðferð við hlutaflogum með eða án síðkominna alfloga hjá sjúklingum frá 16 ára aldri með nýgreinda flogaveiki.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams sem einlyfjameðferðar, í tvíblindri rannsókn hjá mismunandi sjúklingahópum (parallel group) sem gerð var til að sýna fram á jafngildi (non-inferiority) við meðferð með carbamazepin forðatöflum hjá 576 sjúklingum sem voru 16 ára eða eldri með nýgreinda eða nýlega greinda flogaveiki. Sjúklingarnir urðu að vera með hlutaflog sem komu fram án áreitis eða einungis með þankippaalflog. Sjúklingum var með slembivali skipt þannig að þeir fengu annaðhvort carbamazepin forðatöflur 400-1.200 mg/sólarhring eða levetiracetam 1.000-3.000 mg/sólarhring, meðferðarlengd var allt að 121 vika, háð svörun.
Sex mánaða tímabil án floga náðist hjá 73,0% sjúklinga sem fengu levetiracetam og hjá 72,8% sjúklinga sem fengu carbamazepin forðatöflur; aðlagaður óviðmiðaður munur milli meðferða var 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Meira en helmingur sjúklinganna var án floga í 12 mánuði (56,6% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 58,5% þeirra sem fengu carbamazepin forðatöflur).

Í rannsókn sem endurspeglar notkun lyfsins í almennri meðferð var hægt að hætta samhliða notkun flogaveikilyfja hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem svöruðu meðferð með levetiracetami ásamt öðrum lyfjum (36 fullorðnir sjúklingar af 69).

Meðferð með öðrum lyfjum, við vöðvakippaflogum hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með vöðvakippaflog sem koma fram á unglingsárum.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem stóð í 16 vikur, hjá sjúklingum sem voru 12 ára eða eldri og voru með sjálfvakta flogaveiki með vöðvakippaflogum, í mismunandi heilkennum. Flestir sjúklinganna voru með vöðvakippaflog sem komu fram á unglingsárum.
Í þessari rannsókn var gefinn levetiracetam skammturinn 3.000 mg/sólarhring, sem skipt var í 2 skammta.
Hjá 58,3% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 23,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu kom fram að minnsta kosti 50% fækkun þeirra daga í hverri viku þar sem vöðvakippaflog komu fram. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 28,6% sjúklinga án vöðvakippafloga í að minnsta kosti 6 mánuði og 21,0% sjúklinganna voru án vöðvakippafloga í að minnsta kosti 1 ár.

Meðferð með öðrum lyfjum, við frumkomnum þankippaalflogum hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki.

Sýnt var fram á verkun levetiracetams í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem stóð yfir í 24 vikur, hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og takmörkuðum fjölda barna sem voru með sjálfvakta flogaveiki með frumkomnum þankippaalflogum í mismunandi heilkennum (vöðvakippaflog sem komu fram á unglingsárum, brotsvif (absence seizures) sem koma fram í barnæsku, brotsvif sem koma fram á unglingsárum eða flogaveiki með flogakrömpum (grand mal) við vöknun). Í þessari rannsókn fengu fullorðnir og unglingar levetiracetam 3.000 mg/sólarhring, skipt í 2 skammta og börn fengu levetiracetam 60 mg/kg/sólarhring, skipt í 2 skammta.
Hjá 72,2% sjúklinga sem fengu levetiracetam og 45,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu kom fram að minnsta kosti 50% fækkun frumkominna þankippaalfloga í hverri viku. Við áframhaldandi langtíma meðferð voru 47,4% sjúklinga án þankippafloga í að minnsta kosti 6 mánuði og 31,5% sjúklinganna voru án þankippafloga í að minnsta kosti 1 ár.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum eftir inntöku hefur verið lýst. Stakur 1.500 mg skammtur af levetiracetami sem þynnt er í 100 ml af samrýmanlegri þynningarlausn og gefið með innrennsli í bláæð á 15 mínútum er hvað aðgengi varðar jafngilt (bioequivalent) 1.500 mg af levetiracetami sem gefið er með inntöku sem þrjár 500 mg töflur.

Lagt var mat á gjöf allt að 4.000 mg skammta sem þynntir voru í 100 ml af 0,9% natríumklóríðlausn og gefið með innrennsli í bláæð á 15 mínútum og allt að 2.500 mg skammta sem þynntir voru í 100 ml af 0,9% natríumklóríðlausn og gefið með innrennsli í bláæð á 5 mínútum. Lyfjahvörf og upplýsingar um öryggi við notkun lyfsins leiddu ekki í ljós neinar sérstakar ástæður til að efast um öryggi þess.

Levetiracetam er mjög leysanlegt og gegndræpt efnasamband. Lyfjahvörfin eru línuleg og breytileiki hjá sama einstaklingnum og frá einum einstaklingi til annars er lítill. Engar breytingar verða á úthreinsun eftir endurtekna lyfjagjöf. Tímaóháð lyfjahvörf levetiracetams voru einnig staðfest í tengslum við 1.500 mg innrennsli í bláæð í 4 daga, þar sem lyfið var gefið tvisvar sinnum á sólarhring. Engar vísbendingar eru um breytileika á milli kynja, kynþátta eða um dægursveiflur, sem skipta máli. Lyfjahvörfin eru sambærileg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með flogaveiki.

<u>Fullorðnir og unglingar</u>

<u>Dreifing</u>

Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) hjá 17 einstaklingum eftir stakan 1.500 mg skammt sem gefinn var með innrennsli í bláæð á 15 mínútum, var 51 ± 19 µg/ml (meðaltal ± staðalfrávik).

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um dreifingu í vefi í mönnum.
Hvorki levetiracetam né aðal umbrotsefni þess eru marktækt bundin plasmapróteinum (< 10%). Dreifingarrúmmál levetiracetams er u.þ.b. 0,5 til 0,7 l/kg, gildi sem er nálægt heildarrúmmáli líkamsvökva.

<u>Umbrot</u>

Umbrot levetiracetams eru ekki mikil í mönnum. Aðalumbrotin (24% af skammtinum) eru ensímvatnsrof acetamíðhópsins. Myndun aðalumbrotsefnisins, „ucb L057“, fer ekki fram fyrir tilstilli cytokrom P450 ísóensíma í lifur. Vatnsrof acetamíðhópsins var mælanlegt í fjölda vefja og þar á meðal í blóðfrumum. Umbrotsefnið „ucb L057“ er lyfjafræðilega óvirkt.

Tvö minniháttar umbrotsefni voru einnig skilgreind. Annað fékkst með hýdroxýltengingu pyrrolidonhringsins (1,6% af skammtinum) og hitt með opnun pyrrolidonhringsins (0,9% af skammtinum).

Önnur óskilgreind efnasambönd voru einungis um 0,6% af skammtinum.

Engin handhverfu innansameindarummyndun (enantiomeric interconversion) sást *in vivo* hvorki hjá levetiracetami né aðalumbrotsefni þess.

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að levetiracetam og aðalumbrotsefni þess hafa ekki hamlandi áhrif á helstu cytokrom P_{450} ísóensím í lifur manna (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferasa (UGT1A1 og UGT1A6) og á virkni epoxiðhydroxylasa. Að auki hefur levetiracetam ekki áhrif á glucurontengingu valproinsýru *in vitro*.
Í ræktun á lifrarþekjufrumum manna, hafði levetiracetam lítil eða engin áhrif á CYP1A2, SULT1E1 eða UGT1A1. Levetiracetam olli vægri örvun á CYP2B6 og CYP3A4. Niðurstöður *in vitro* og *in vivo* rannsókna á milliverkunum getnaðarvarnarlyfja til inntöku, digoxíns og warfarins benda ekki til ensímörvunar sem máli skipti *in vivo*. Því er ólíklegt að levetiracetam milliverki við önnur efni, eða öfugt.

Brotthvarf

Helmingunartími í plasma fullorðinna var 7±1 klst. og breyttist hvorki með skömmtum, íkomuleiðum lyfsins né endurtekinni lyfjagjöf. Meðalgildi heildarúthreinsunar líkamans (total body clearance) var 0,96 ml/mín./kg.

Útskilnaður varð aðallega í þvagi og átti það við um að meðaltali 95% af skammtinum (u.þ.b. 93% af skammtinum voru skilin út innan 48 klst.). Útskilnaður í hægðum var einungis 0,3% af skammtinum. Uppsafnaður þvagútskilnaður levetiracetams á fyrstu 48 klst. var 66% af skammtinum og 24% af aðalumbrotsefni þess.

Úthreinsun levetiracetams um nýru er 0,6 ml/mín./kg og „ucb L057“ er 4,2 ml/mín./kg, sem bendir til þess að levetiracetam skiljist út með gauklasíun og að það sé síðan enduruppsogað í píplum, sem og að aðalumbrotsefnið skiljist einnig út með virkri seytingu í píplum auk gauklasíunar. Fylgni er á milli brotthvarfs levetiracetams og úthreinsunar kreatinins.

Aldraðir

Helmingunartíminn er um 40% lengri (10 til 11 klst.) hjá öldruðum. Þetta tengist minnkaðri nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fylgni er á milli heildarúthreinsunar bæði levetiracetams og aðalumbrotsefnis þess og úthreinsunar kreatinins. Því er mælt með breytingu á sólarhrings viðhaldsskömmtum levetiracetams hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi í samræmi við úthreinsun kreatinins (sjá kafla 4.2).

Helmingunartími við þvagþurrð hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, var um 25 klst. á milli skilana en 3,1 klst. meðan á skilun stóð. Hlutfallslegt brotthvarf levetiracetams var 51% við venjulega 4 klst. skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi varð engin breyting, sem skiptir máli, á úthreinsun levetiracetams. Hjá flestum einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi minnkaði úthreinsun levetiracetams meira en 50% vegna þess að nýrnastarfsemi var einnig skert (sjá kafla 4.2).

Börn

Börn (4 til 12 ára)

Lyfjahvörf eftir notkun lyfsins í bláæð hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð. Á grundvelli lyfjahvarfaeiginleika levetiracetams, lyfjahvarfa hjá fullorðnum eftir gjöf í bláæð og lyfjahvarfa hjá börnum eftir inntöku, er reiknað með að útsetning (AUC) fyrir levetiracetami verði svipuð hjá börnum á aldrinum 4 til 12 ára, eftir gjöf lyfsins í bláæð og eftir inntöku.

Hjá flogaveikum börnum (6 til 12 ára) var helmingunartími levetiracetams 6,0 klst. eftir gjöf staks skammts til inntöku (20 mg/kg). Heildarúthreinsunin að teknu tilliti til líkamsþyngdar (apparent body weight adjusted clearance) var u.þ.b. 30% meiri en hjá fullorðnum með flogaveiki.

Eftir endurtekna skömmtun með inntöku (20 til 60 mg/kg/dag) hjá flogaveikum börnum (4 til 12 ára), frásogaðist levetiracetam hratt. Hámarksþéttni í plasma náðist 0,5 til 1,0 klst. eftir skömmtun. Línuleg og skammtaháð aukning kom í ljós hvað varðar hámarksþéttni í plasma og flatarmál undir ferli.

Helmingunartími brotthvarfs var um 5 klst. Heildarúthreinsun (apparent body clearance) úr líkamanum var 1,1 ml/mín./kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og mögulegum krabbameinsvaldandi áhrifum.
Aukaverkanir, sem komu ekki fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá rottum og hjá músum þó í minna mæli, við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru lifrarbreytingar sem gefa til kynna aðlögunarsvörun eins og aukna þyngd og stækkun í miðju lifrarblaða (centrilobular hypertrophy), fituíferð og aukningu á lifrarensímum í plasma.

Engin skaðleg áhrif á frjósemi eða æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenkyns rottum í skömmtum sem voru allt að 1.800 mg/kg/sólarhring (6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2) hjá foreldrum og F1 kynslóð.

Tvær rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á rottum með skömmtum sem voru 400, 1.200 og 3.600 mg/kg/sólarhring. Við 3.600 mg/kg/sólarhring, í annarri af tveimur rannsóknum á fósturvísis-/fósturþroska, kom fram örlítil minnkun á fósturþyngd ásamt lágmarksaukningu á afbrigðilegri beinmyndun/minni háttar frávikum. Engin áhrif komu fram á fósturvísislát og tíðni vanskapana var ekki aukin. NOAEL mörkin (No Observed Adverse Effect Level) voru 3.600 mg/kg/sólarhring fyrir ungafullar rottur (12-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2) og 1.200 mg/kg/sólarhring fyrir fóstur.

Fjórar rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á kanínum með skömmtum sem voru 200, 600, 800, 1.200 og 1.800 mg/kg/sólarhring. Skammtur sem var 1.800 mg/kg/sólarhring olli umtalsverðum eiturverkunum á móður og minnkaðri fósturþyngd sem tengdist aukinni tíðni fóstra með vansköpun á hjarta- og æðakerfi/beinum. NOAEL mörkin voru < 200 mg/kg/sólarhring fyrir móðurdýrið og 200 mg/kg/sólarhring fyrir fóstrin (samsvarar hámarksskammti fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).
Rannsókn á þroska hjá rottum, um og eftir got, var gerð með levetiracetam skömmtum sem voru 70, 350 og 1.800 mg/kg/sólarhring. NOAEL mörkin voru ≥ 1.800 mg/kg/sólarhring fyrir F0 móðurdýrið og fyrir lifun, vöxt og þroska F1 afkvæmanna þangað til þau hættu á spena (sexfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).

Rannsóknir á nýfæddum og ungum rottum og hundum leiddu í ljós að engar aukaverkanir sáust í neinum stöðluðum þroska eða þroskunar endapunktum við skammta allt að 1.800 mg/kg/sólarhring (6- 17-faldur hámarksskammtur fyrir menn þegar miðað er við mg/m^2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumasetatþríhýdrat
Ísediksýra
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði lyfsins eftir þynningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Levetiracetam SUN er pakkað í glært, pípulaga hettuglas úr gleri (gerð I) með 20 mm gráum brómóbútýl gúmmítappa sem er lokað með hvítum flip-toppur innsigli úr áli.
Hver askja inniheldur 10 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sjá töflu 1 varðandi ráðleggingar um blöndun og lyfjagjöf Levetiracetam SUN innrennslisþykknis, þannig að gefinn sé heildarsólarhringsskamturinn 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg skipt í tvo skammta.

Tafla 1. Blöndun og lyfjagjöf Levetiracetam SUN innrennslisþykknis

Skammtur	**Rúmmál sem nota á**	**Rúmmál þynningar-lausnar**	**Innrennslis-tími**	**Tíðni lyfjagjafar**	**Heildar-skammtur á sólarhring**
250 mg	2,5 ml (hálft 5 ml hettuglas)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	500 mg/sólar-hring
500 mg	5 ml (eitt 5 ml hettuglas)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	1.000 mg/sólar-hring
1.000 mg	10 ml (tvö 5 ml hettuglös)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	2.000 mg/sólar-hring
1.500 mg	15 ml (þrjú 5 ml hettuglös)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	3.000 mg/sólar-hring

Þetta lyf er einungis til nota einu sinni og farga skal ónotaðri lausn.

Þegar Levetiracetam SUN innrennslisþykkni, lausn reyndist það samrýmanlegt og efnafræðilega stöðugt í að minnsta kosti 24 klst ef það var blandað í eftirfarandi þynningarlausnir og geymt í PVC pokum við stofuhitann 15 25°C og þess gætt að hitastigið færi ekki út fyrir þau mörk.

Þynningarlausnir:
- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Ringerlaktat stungulyf, lausn
- Glúkósi 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn

Ef lyfið inniheldur agnir eða er mislitað má ekki nota það.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/741/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. desember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. Nóvember 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 10 hettuglösum

1. HEITI LYFS

Levetiracetam SUN 100 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
levetiracetam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg /5 ml levetiracetam.
Hver ml inniheldur 100 mg levetiracetam.

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni eru natríumasetatþríhýdrat, ísediksýra, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

500 mg/5 ml

10 hettuglös með innrennslisþykkni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið strax eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/741/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með 5 ml

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml sæft innrennslisþykkni
levetiracetam
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið strax eftir þynningu.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg/5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Levetiracetam SUN 100 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
levetiracetam

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barn þitt byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Levetiracetam SUN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Levetiracetam SUN
3. Hvernig Levetiracetam SUN er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Levetiracetam SUN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Levetiracetam SUN og við hverju það er notað

Levetiracetam er flogaveikilyf (lyf sem notað er til meðferðar við flogum hjá þeim sem eru með flogaveiki).

Levetiracetam SUN er notað
- eitt sér hjá fullorðnum og unglingumfrá 16 ára aldri með nýlega greinda flogaveiki, til meðferðar á ákveðnum tegundum flogaveiki. Flogaveiki er ástand þar sem sjúklingarnir fá endurtekin flogaköst. Levetiracetam er notað gegn þeirri tegund flogaveiki þar sem flogaköstin hafa í upphafi aðeins áhrif á aðra hlið heilans, en geta síðar náð til stórra svæða í báðum hlutum heilans (hlutaflog með eða án síðkominna alfloga). Læknirinn þinn hefur ávísað þér levetiracetami til að draga úr fjölda flogakasta.
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) til að meðhöndla:
  – hlutaflog með eða án alfloga hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungabörnum sjúklingum frá 4 ára aldri.
  – vöðvakippaflog (skammvinnir kippir sem minna á lost í vöðva eða vöðvahóp) hjá fullorðnum og unglingumfrá 12 ára aldri með vöðvakippaflog sem koma fram á unglingsárum.
  – frumkomin þankippaalflog (stór flogaköst, þ.m.t. meðvitundarleysi) hjá fullorðnum og unglingumfrá 12 ára aldri með sjálfvakta flogaveiki (sú tegund flogaveiki sem talið er að hafi erfðafræðilega orsök).

Levetiracetam SUN innrennslisþykkni, lausn má nota þegar ekki er hægt tímabundið að gefa levetiracetam með inntöku.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Levetiracetam SUN

Ekki má nota Levetiracetam SUN
- Ef um er að ræða þú ert með ofnæmi fyrir levetiracetami, pyrrolidonafleiðum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum áður en þér er gefið Levetiracetam SUN
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm, skaltu fylgja leiðbeiningum læknisins. Hann getur ákveðið að breyta skammtinum.
- Ef þú tekur eftir að hægja fer á vexti barnsins eða ef ber á óvæntum kynþroska, vinsamlegast hafðu samband við lækninn.
- Hjá nokkrum af þeim sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum eins og Levetiracetam SUN hefur orðið vart við sjálfsskaða- og sjálfsvígshugsanir. Ef einkenni þunglyndis og/eða sjálfsvígshugsanir gera vart við sig, vinsamlegast hafið samband við lækninn.
- Ef þú átt þér fjölskyldu- eða heilsufarssögu um óreglulegan hjartslátt (greinanlegan á hjartalínuriti), eða ef þú ert með sjúkdóm og/eða færð meðferð sem gerir það að verkum að þér er hætt við hjartsláttaróreglu eða saltaójafnvægi.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir verða alvarlegar eða standa lengur en í nokkra daga:
- afbrigðilegar hugsanir, skapstyggð eða árásargjarnari viðbrögð en venjulega, eða ef þú eða fjölskylda og vinir taka eftir veigamiklum breytingum á skapi þínu eða hegðun
- versnun flogaveiki:
  Flog þín geta í mjög sjaldgæfum tilvikum versnað eða þau gerst oftar, aðallega fyrsta mánuðinn eftir að meðferðin hefst eða þegar skammturinn er aukinn.
  Í mjög sjaldgæfri gerð snemmkominnar flogaveiki (flogaveiki sem tengist SCN8A stökkbreytingum) sem orsakar margþætt flog og tap á færni gætu flogin verið áfram til staðar eða farið versnandi meðan á meðferð stendur.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum nýju einkennum meðan þú tekur Levetiracetam SUN skaltu leita til læknis eins fljótt og auðið er.

Börn og unglingar
Levetiracetam SUN eitt og sér (einlyfjameðferð) er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Levetiracetam SUN
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita öll um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Takið ekki macrogol (hægðalosandi lyf) einni klukkustund fyrir eða eftir inntöku levetiracetams, þar sem þetta gæti dregið úr verkun þess.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu eða brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað. Levetiracetam má nota á meðgöngu, eingöngu ef læknirinn telur það nauðsynlegt að undangengnu ítarlegu mati.
Þú skalt ekki hætta meðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.
Ekki er hægt að útiloka að fullu hættuna á vansköpun fyrir fóstrið.
Ekki er mælt með að konur hafi barn á brjósti meðan á meðferð stendur.

Akstur og notkun véla
Levetiracetam SUN getur skert hæfni til aksturs og notkunar tækja eða véla því það getur valdið syfju. Líklegra er að þetta gerist í upphafi meðferðar eða eftir að skammtur er aukinn. Hvorki skal stunda akstur né nota vélar fyrr en fyrir liggur að hæfni til slíks sé ekki skert.

Levetiracetam SUN inniheldur natríum
Önnur innihaldsefni eru natríumasetatþríhýdrat, ísediksýra, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Hver hámarks stakskammtur af Levetiracetam SUN þykkni inniheldur 2,5 mmól (eða 57 mg) af natríum (0,8 mmól (eða 19 mg) af natríum í hverju hettuglasi). Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. Hvernig Levetiracetam SUN er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Levetiracetam SUN innrennslislyf í bláæð. Levetiracetam SUN á að gefa tvisvar sinnum á sólarhring, að morgni og að kvöldi á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

Notkun innrennslislyfs er valkostur í stað lyfjaforma til inntöku. Hægt er að skipta úr öðru lyfjaforminu yfir í hitt án þess að breyta skammti. Notaður er sami heildarskammtur á dag og sama skammtatíðni.

Viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð (frá 16 ára aldri).

Fullorðnir (≥18 ára) og unglingar (12 til 17 ára) sem vega 50 kg eða meira:
Þegar þú byrjar að taka Levetiracetam SUN mun læknirinn ávísa **lægri skammti** fyrstu 2 vikurnar áður en þú færð lægsta sólarhringsskammt.
Ráðlagður skammtur: á bilinu 1.000 mg til 3.000 mg á sólarhring.

Skammtar handa börnum (4 til 11 ára) og unglingum (12 til 17 ára), sem vega minna en 50 kg
Ráðlagður skammtur: á bilinu 20 mg á hvert kg líkamsþyngdar til 60 mg á hvert kg líkamsþyngdar á sólarhring.

Lyfjagjöf
Levetiracetam SUN er til notkunar í bláæð.
Þynna verður ráðlagðan skammt í að minnsta kosti 100 ml af samrýmanlegri þynningarlausn og það síðan gefið með innrennsli í bláæð á 15 mínútum. Nánari upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um rétta meðhöndlun Levetiracetam SUN eru í 6. kafla.

Lengd meðferðar
Ekki liggur fyrir nein reynsla af gjöf levetriacetams í bláæð lengur en í 4 daga.

Ef hætt er að nota Levetiracetam SUN
Ef hætta á meðferð með Levetiracetam SUN á að draga smám saman úr skömmtum til að forðast aukna krampa. Ákveði læknirinn að hætta Levetiracetam SUN meðferð mun hann/hún leiðbeina þér um hvernig smám saman skal hætta notkun Levetiracetam SUN.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða farðu á næstu bráðamóttöku ef þessi einkenni koma fram:

- slappleiki, svimi eða sundl eða ef þú átt erfitt með andardrátt þar sem þetta geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- bjúgur í andliti, vörum, tungu og hálsi (ofnæmisbjúgur)
- flensulík einkenni og útbrot á andliti sem síðan fylgja útbreidd útbrot með háum hita, hækkuð gildi lifrarensíma koma fram í blóðprófum og aukning á tegund hvítra blóðkorna (eosínfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaviðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum [DRESS])
- einkenni eins og lítið þvagmagn, þreyta, ógleði, uppköst, ringlun og bjúgur á fótleggjum, öklum eða fótum þar sem þetta geta verið merki um skyndilega skerðingu á nýrnastarfsemi

- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og litið út eins og lítil markskífa (dökkir blettir í miðjunni umkringdir ljósara svæði með dökkum hring utan með) (*regnbogaroðasótt)*
- útbreidd útbrot með blöðrum og flagnandi húð, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (*Stevens-Johnson heilkenni)*
- alvarlegri tegund útbrota sem valda flögnun húðar á meira en 30% af yfirborði húðar (*húðþekjudrepslos)*
- merki um alvarlegar andlegar breytingar eða ef einhver í kringum þig tekur eftir einkennum ringlunar, svefnhöfga (syfju), minnisleysis, minnisskerðingar (gleymni), afbrigðilegrar hegðunar eða önnur merki frá taugakerfi þar með taldar ósjálfráð hreyfingar eða hreyfingar sem ekki næst stjórn á. Þetta gætu verið einkenni heilakvilla.

Þær aukaverkanir sem oftast voru tilkynntar eru nefkoksbólga, svefnhöfgi (syfja), höfuðverkur, þreyta og sundl. Við upphaf meðferðar eða þegar skammtar eru auknir geta sumar aukaverkanirnar t.d. syfja, þreyta og sundl verið algengari. Hins vegar ættu þessar aukaverkanir að minnka með tímanum.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Nefkoksbólga;
- Svefnhöfgi (syfja), höfuðverkur.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Lystarleysi;
- Þunglyndi, óvild eða árásargirni, kvíði, svefnleysi, taugaóstyrkur eða skapstyggð;
- Krampi, jafnvægisleysi, sundl (tilfinning um jafnvægisleysi), svefndrungi (skortur á orku og áhuga), skjálfti (ósjálfráður skjálfti);
- Svimi (tifinning um að allt hringsnúist);
- Hósti;
- Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun (meltingartregða), uppköst, ógleði;
- Útbrot;
- Þróttleysi/þreyta.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
- Fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna;
- Þyngdartap, þyngdaraukning;
- Tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir, geðsjúkdómar, óeðlileg hegðun, ofskynjanir, reiði, ringlun, kvíðakast, tilfinningalegt ójafnvægi/skapsveiflur, æsingur;
- Minnisleysi, minnisskerðing,ósamhæfðar hreyfingar (skert geta til að samhæfa hreyfingar), náladofi, athyglisbrestur (einbeitingarskortur);
- Tvísýni, þokusýn;
- Hækkuð eða óeðlileg gildi í rannsóknum á lifrarstarfsemi,
- Hárlos, exem, kláði;
- Vöðvaslappleiki, vöðvaverkir;
- Áverkar.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum
- Sýking;
- Fækkun allra tegunda blóðkorna;
- Veruleg ofnæmisviðbrögð (DRESS, bráðafnæmisviðbragð [alvarleg og veigamikil ofnæmisviðbrögð], Quincke bjúgur [bólga í andliti, vörum, tungu og hálsi]);
- Minnkað magn natríums í blóði;
- Sjálfsvíg, persónuleikabreytingar (hegðunarvandamál), óeðlilegur þankagangur (hæg hugsun, einbeitingarskortur);
- Óráð;
- Heilakvilli (sjá kaflann „Hafðu tafarlaust samband við lækninn“ fyrir nákvæma lýsingu á einkennum);
- Flog geta versnað eða þau gerst oftar;

- Ósjálfráðir vöðvakrampar á höfði, búk og útlimum, erfiðleikar með að stjórna hreyfingum, sjúkleg hreyfingarþörf (ofvirkni);
- Breyting á hjartsláttartakti (á hjartalínuriti);
- Brisbólga;
- Lifrarbilun, lifrarbólga;
- Óvænt minnkun á nýrnastrarfsemi;
- Húðútbrot, sem geta myndað blöðrur og litið út eins og litlar skotskífur (dökkir blettir í miðjunni, umkringdir ljósara svæði og með dökkum hring í kringum jaðarinn) (*erythema multiforme*), útbreidd útbrot með blöðrum og flagnandi húð, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (*Stevens–Johnson syndrome*) og alvarlegri mynd sem veldur því að húðin flagnar á meira en 30% af líkamsyfirborðinu (*toxic epidermal necrolysis*);
- Rákvöðvalýsa (niðurbrot vöðvavefs) og tengd hækkun á kreatínkínasa í blóði. Algengi er marktækt meira hjá japönskum sjúklingum borið saman við sjúklinga sem ekki eru japanskir
- Helti eða erfiðleikar við gang;
- Blanda hita, vöðvastirðleika, óstöðugs blóðþrýstings og hjartsláttar, rugli, minnkaðri meðvitund (geta verið einkenni kvilla sem kallast illkynja sefunarheilkenni). Tíðni er marktækt hærri hjá japönskum sjúklingum samanborið við þá sem ekki eru japanskir.

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum
- Endurteknar óvelkomnar hugsanir eða tilfinningar eða þörf fyrir að endurtaka eitthvað aftur og aftur (áráttu- og þráhyggjuröskun).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Levetiracetam SUN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Levetiracetam SUN inniheldur
- Virka innihaldsefnið er levetiracetam. Hver ml inniheldur 100 mg af levetiracetami.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumasetatþríhýdrat, ísediksýra, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Levetiracetam SUN og pakkningastærðir
Levetiracetam SUN innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær, litlaus vökvi.
Levetiracetam SUN innrennslisþykkni, lausn er pakkað í pappaöskju með 10 hettuglösum, hvert 5 ml.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

France
Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

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

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

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki
Leiðbeiningar um rétta notkun Levetiracetam SUN eru í 3. kafla.

Hvert hettuglas með Levetiracetam SUN þykkni inniheldur 500 mg af levetiracetami (5 ml af þykkni sem inniheldur 100 mg/ml). Sjá töflu 1 varðandi ráðleggingar um blöndun og gjöf Levetiracetam SUN þykknis, þannig að gefinn sé heildarsólarhringsskamturinn 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg eða 3.000 mg skipt í tvo skammta.

Tafla 1. Blöndun og gjöf Levetiracetam SUN þykknis

Skammtur	**Rúmmál sem nota á**	**Rúmmál þynningar-lausnar**	**Innrennslis-tími**	**Tíðni lyfjagjafar**	**Heildar-skammtur á sólarhring**
250 mg	2,5 ml (hálft 5 ml hettuglas)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	500 mg/sólar-hring
500 mg	5 ml (eitt 5 ml hettuglas)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	1.000 mg/sólar-hring
1.000 mg	10 ml (tvö 5 ml hettuglös)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	2.000 mg/sólar-hring
1.500 mg	15 ml (þrjú 5 ml hettuglös)	100 ml	15 mínútur	Tvisvar sinnum á sólarhring	3.000 mg/sólar-hring

Þetta lyf er einungis til nota einu sinni og farga skal ónotaðri lausn.

Geymsluþol lyfs í notkun: Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

Þegar Levetiracetam SUN þykkni var blandað í eftirfarandi þynningarlausnir reyndist það samrýmanlegt og efnafræðilega stöðugt í að minnsta kosti 24 klst. ef það er geymt í PVC pokum við stofuhitann 15-25°C og þess gætt að hitastigið fari ekki út fyrir þau mörk.

Þynningarlausnir:
- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- Ringerlaktat stungulyf, lausn
- Glúkósi 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn