

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma (*levetiracetam*).

Katrs 5 ml flakons satur 500 mg levetiracetāma.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 19 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Levetiracetam Hospira indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetam Hospira indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem pēc 4 gadu vecuma,
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju.
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Levetiracetam Hospira koncentrāts ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama iekšķīga lietošana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšanu ar Leveteracetam Hospira var uzsākt gan intravenozi, gan, lietojot iekšķīgi.

Pāreja, uz vai no iekšķīgas uz intravenozu lietošanu, var notikt tieši, bez titrēšanas. Kopējā dienas deva un lietošanas biežums ir jāsaglabā.

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati, kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt pa 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2 – 4 nedēļām.

Pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 4 gadu vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Ārstēšanas ilgums

Nav datu par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divas reizes dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” turpmāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu turpmāk un pielāgojiet devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KLkr) ml/min. KLkr ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$\text{KLkr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vecums (gadi)}] \times \text{svars (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KLkr tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{KLkr (ml/min)}}{\text{Personas ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min./1,73m ²)	Devas un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500 – 1500 mg divas reizes dienā
Viegli	50-79	500 – 1000 mg divas reizes dienā
Vidēji smagi	30-49	250 – 750 mg divas reizes dienā
Smagi	< 30	250 – 500 mg divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500 – 1000 mg vienu reizi dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250 – 500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KLkr ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem un bērniem, lietojot šādu formulu (*Schwartz* formula):

$$\text{KLkr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seruma Kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas bērniem un pusaudžu vecuma pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
		Bērni no 4 gadiem un pusaudži, kuru ķermeņa svars ir mazāks par 50 kg
Normāli	≥ 80	10 – 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) divas reizes dienā
Viegli	50-79	10 – 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) divas reizes dienā
Vidēji smagi	30-49	5 – 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) divas reizes dienā
Smagi	< 30	5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) divas reizes dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	10 – 20 mg/kg (0,10- 0,20 ml/kg) vienu reizi dienā ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5 – 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Monoterapija

Levetiracetāma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīti.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem
Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *Pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.*

Papildterapija bērniem (4-11 g.v.) un pusaudžiem (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Terapeitiskā sākuma deva ir 10 mg/kg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 30 mg/kg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām. Visām indikācijām jālieto mazākā efektīvā deva.

Visu indikāciju gadījumā deva bērniem ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku ir tāda pati kā pieaugušiem. Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *Pieaugušajiem (≥ 18 gadi) un pusaudžiem (12–17 gadi), kuru svars ir 50 kg vai vairāk.*

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem:

Ķermeņa masa	Sākuma deva: 10 mg/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 30 mg/kg divas reizes dienā
15 kg ⁽¹⁾	150 mg divas reizes dienā	450 mg divas reizes dienā
20 kg ⁽¹⁾	200 mg divas reizes dienā	600 mg divas reizes dienā
25 kg ⁽¹⁾	250 mg divas reizes dienā	750 mg divas reizes dienā
Sākot no 50 kg ⁽²⁾	500 mg divas reizes dienā	1500 mg divas reizes dienā

⁽¹⁾ Lietojot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai mazāk, ārstēšanas sākumā priekšroka jādod levetiracetāma 100 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

⁽²⁾ Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušiem.

Papildterapija zīdaiņiem un bērniem līdz 4 gadiem

Zīdaiņiem un bērniem līdz 4. gadu vecumam, Levetiracetam Hospira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošība un iedarbība nav novērtēta.

Pašreiz pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos, bet nav ieteikumu devas maiņai.

Lietošanas veids

Levetiracetam Hospira koncentrāts ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, un ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti reti ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kurš var rasties dažu dienu līdz vairāku mēnešu laikā.

Asins šūnu skaits

Saistībā ar levetiracetāma lietošanu ir aprakstīti reti asins šūnu skaita samazināšanās gadījumi (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija), parasti ārstēšanas sākumā. Pacientiem, kuriem konstatēts izteikts vājums, drudzis, atkārtotas infekcijas vai koagulācijas traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), ieteicams veikt pilnu asins ainu.

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā. Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (*sodium voltage-gated channel alpha*, SCN8A) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 2,5 mmol (vai 57 mg) nātrija vienā maksimālajā devā (0,8 mmol (vai 19 mg) flakonā), kas ir līdzvērtīgi 2,85% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas dienā pieaugušajiem. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro kontrolētu nātrija satura diētu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsreģistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4-17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20%. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie preatapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Alkohols

Nav datu par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1 800, no kurām vairāk nekā 1 500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas

iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri *in utero* netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem).

Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spīgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60% no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacienti nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3 416 pacienti. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Leveteracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Tā kā levetiracetāma intravenozas lietošanas pieredze ir ierobežota un perorālās un intravenozi ievadāmās zāļu formas ir bioekvivalentas, tad informācija par levetiracetāma intravenozi ievadāmās zāļu formas drošību balstās uz levetiracetāma iekšķīgu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts			Infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, leukopēnija	Pancitopēnija, neutropēnija, agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
Psihiskie traucējumi		Depresija, naidīgums/agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/garastāvokļa svārstības, uzbudinājums	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letargija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, daudzformu eritēma	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcreģistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība japāņu pacientu vidū ir ievērojami lielāka, salīdzinot ar citiem pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās

tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu.

Pārtraucot levetiracetāma lietošanu, vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija.

Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediātriskā populācija

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz jaunāki par 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātajos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediātrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdains, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošības rezultāti pediātrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošības profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošības profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2%), aģitāciju (bieži, 3,4%), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1%), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7%), agresiju (bieži, 8,2%), neparastu uzvedību (bieži, 5,6%) un letargiju (bieži, 3,9%). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošības profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7%) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3%).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošības pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu salīdzināmo preparātu ne-pārākumu bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4-16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka levetiracetāms nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, vizītes pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbach bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Levetiracetāma pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, uzbudinājums, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60% un primārajam metabolītam – 74%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neirotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un β -karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Turklāt *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisoša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs.

Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar epilepsiju.

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1 000 mg, 2 000 mg vai 3 000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7%, 31,6% un 41,3% pacientu,

kas saņēma attiecīgi 1 000, 2 000 vai 3 000 mg levetiracetāma un 12,6% pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza parciāla sākuma krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50% vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4 – 16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60 mg/kg/dienā (sadalojot 2 devās).

44,6% ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6% pacientiem ar placebo bija 50% vai lielāka parciālo krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4% pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2% nebija krampju vismaz 1 gadu. 35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar parciāliem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Monoterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai nesen diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu ne sliktākas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR). Pacientiem bija jābūt neprovocētiem krampjiem vai tikai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1 200 mg dienā vai levetiracetāmu 1 000 – 3 000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0% levetiracetāma pacientu un 72,8% pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2% (95% CI: -7.8 8.2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6% un 58,5% attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenīlo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenīlu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3 000 mg/dienā, sadalojot 2 devās. 58,3% ar levetiracetāmu un 23,3% ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50% nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6% pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0% neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem. Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3 000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalojot 2 devās.

72,2% no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2% ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50% uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4% pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5% toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskās īpatnības ir noteiktas pēc perorālas lietošanas. 1 500 mg levetiracetāma vienreizēja deva, atšķaidīta ar 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un ievadīta intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, ir bioekvivalenta 1 500 mg levetiracetāma, lietojot iekšķīgi trīs 500 mg tabletes.

Tika novērtēta devu līdz 4 000 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, un devu līdz 2 500 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 5 minūšu laikā, intravenozā lietošana. Farmakokinētiskajā un drošības raksturojumā netika atklātas ar drošību saistītas problēmas.

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. No laika neatkarīgais levetiracetāma farmakokinētiskais raksturojums arī tika apstiprināts pēc 1500 mg intravenozas infūzijas, lietojot divas reizes dienā četras dienas.

Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas slimniekiem ir vienādas.

Pieaugušiem un pusaudžiem

Izkliede

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), kas tika novērota 17 indivīdiem pēc 1 500 mg vienreizējas devas ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, bija $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmētiskais vidējais $\pm$ standartnovirze).

Nav pieejamas ziņas par sadalījumu cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (<10 %).

Levetiracetāma sadalījuma tilpums ir aptuveni 0,5 – 0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P450 izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenožīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6% devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9% devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6% devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P450 izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SULT1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc levetiracetāma un citu vielu mijiedarbība nevarētu rasties.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95% devas (aptuveni 93% devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3% devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % and 24% devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40% (10–11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem levetiracetāma dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51%.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4–12 g.v.)

Farmakokinētika pēc ievadīšanas vēnā bērniem netika pētīta. Tomēr, pēc levetiracetāma farmakokinētiskajām īpašībām (farmakokinētika pēc intravenozas lietošanas pieaugušiem un farmakokinētika pēc perorālas lietošanas bērniem) jādomā, ka levetiracetāma ietekme (AUC) bērniem no 4 līdz 12 gadiem vecumā pēc intravenozas un perorālas lietošanas būs līdzīga.

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6-12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30% lielāks

nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20-60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4-12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5-1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķīstamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā konvencionālo drošības farmakoloģijas, genotoksicitātes un kancerogenitātes iespējamības pētījumu rezultātus.

Klīniskos pētījumos nav novērotas blakusparādības, bet konstatētās žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot attiecīgi cilvēkam līdzīgu devu, ar varbūtēju nozīmi klīniskā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērotas nevēlamas blakusparādības uz tēviņu vai mātišu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1 200 un 3 600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3 600 mg/kg/d novērota viegla augļa svara pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (*no observed adverse effect level* (augstākā noteiktā deva/koncentrācija, pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3 600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1 200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1 200 un 1 800 mg/kg/dn devas. 1 800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa svara pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija <200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1 800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥1 800 mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās (x 6 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1 800 mg/kg/dienā (x 6-17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts trihidrāts
Ledus etiķskābe
Nātrijs hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām temperatūrā 30°C un no 2° līdz 8°C, uzglabājot tās PVH maisos. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildībā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5ml stikla flakons (I klases) ar brombutila gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu.

Katra kartona kārbiņa satur 10 vai 25 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ieteikumus Levetiracetam Hospira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg, dalot divās reizes devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Levetiracetam Hospira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavošana un lietošana

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1 000 mg/dienā
1 000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2 000 mg/dienā
1 500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3 000 mg/dienā

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Ir pierādīts, ka Levetiracetam Hospira koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils, ja tas tiek sajaukts (lietojot maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem:

- Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām
- Ringera laktāta šķīdums injekcijām
- Dekstrozes 50 mg/ml 5% šķīdums injekcijām

Nedrīkst lietot zāles, kas satur sīkas daļiņas vai kam ir mainījusies krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 8. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. Punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa ar 10 vai 25 flakoniem

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
levetiracetam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 500 mg/5 ml levetiracetāma.
Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg/5 ml

10 flakoni

25 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas atšķaidīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

LOT:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**5 ml flakons****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterils koncentrāts
levetiracetam
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

LOT

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai levetiracetam

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Levetiracetam Hospira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Levetiracetam Hospira lietošanas
3. Kā lietot Levetiracetam Hospira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Levetiracetam Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Levetiracetam Hospira un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Levetiracetam Hospira lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma;
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (smagas lēkmes, tai skaitā, samaņas zudums) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas forma, kam, domājams, ir ģenētisks cēlonis).

Levetiracetam Hospira koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama pretepilepsijas levetiracetāma iekšķīga lietošana.

2. Kas Jums jāzina pirms Levetiracetam Hospira lietošanas

Nelietojiet Levetiracetam Hospira šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, pirolidona atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Levetiracetam Hospira lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.
- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Levetiracetam Hospira, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jūsu ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulārs sirds ritms (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā dažas dienas:

- neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt nozīmīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās:
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas.
Ļoti reti agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Levetiracetam Hospira lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Levetiracetam Hospira nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Levetiracetam Hospira

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles, caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc tam, kad saņemts levetiracetāms, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetam Hospira grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams. Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu. Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Levetiracetam Hospira var pavājināt spēju vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tā var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas. Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Levetiracetam Hospira satur nātriju

Viena maksimālā Levetiracetam Hospira koncentrāta deva satur 2,5 mmolus (vai 57 mg) nātriju

(0,8 mmol (vai 19 mg) nātrija flakonā). Tas ir līdzvērtīgi 2,85% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir kontrolēta sāls diēta.

3. Kā lietot Levetiracetam Hospira

Ārsts vai māsa ievadīs Jums Levetiracetam Hospira intravenozas infūzijas veidā.

Levetiracetam Hospira tiks ievadīts divas reizes dienā - vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā, aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Intravenozi lietojamā zāļu forma ir alternatīva iekšķīgi lietojamām. Jūs varat pāriet no apvalkoto tablešu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas uz intravenozo lietošanu vai otrādi bez devas pielāgošanas. Jums ordinētā kopējā dienas deva un lietošanas biežums nemainās.

Papildterapija un monoterapija (no 16 gadu vecuma)

Pieaugušie (≥18 gadi) un pusaudži (12–17 gadu veci), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk:

Ieteicamā deva ir starp 1000 mg un 3000 mg katru dienu.

Kad Jūs sāksiet lietot Levetiracetam Hospira, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām pirms Jūs sāņemsiet mazāko dienas devu.

Deva bērniem (4-11 g.v.) un pusaudžiem (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:

Ieteicamā deva ir starp 20 mg uz kg ķermeņa masas un 60 mg uz kg ķermeņa masas katru dienu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Levetiracetam Hospira paredzēta intravenozai lietošanai.

Ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada infūzijas veidā 15 minūšu laikā.

Sīkākus norādījumus ārstiem un māsām, kā pareizi lietot Levetiracetam Hospira, sk. 6. punktā.

Ārstēšanas ilgums

- Nav pieredzes par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Ja pārtraucat lietot Levetiracetam Hospira

Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, Levetiracetam Hospira lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās. Ārsts izlems, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Keppru, viņš/viņa Jūs informēs kā pakāpeniski pārtraukt lietot Levetiracetam Hospira.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kam seko izsitumu izplatīšanās ar augstu temperatūru, aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās asins analīzēs, noteikta tipa balto asins šūnu (leikocītu) skaita palielināšanās (eozinofilija), limfmezglu palielināšanās un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- tādi simptomi, kā mazs urīna tilpums, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu

- vai pēdu pietūkums, jo tās var būt pēkšņas nieru darbības pavājināšanās pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūslīšus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*);
- plaši izsitumi ar pūslīšiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);
- nopietnas garīgā stāvokļa izmaiņu pazīmes vai apkārtējo pamanītas apjukuma, somnolences (miegainības), amnēzijas (atmiņas zuduma) vai atmiņas pasliktināšanās (aizmāršības) pazīmes, neparasta uzvedība vai citas neiroloģiskas pazīmes, tostarp patvaļīgas vai nekontrolējamas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, var būt biežāk. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitināmība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leikocītu skaits;
- svara zudums, svara pieaugums;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parastēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;
- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;
- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;

- encefalopātija (skatīt apakšpunktu “Nekavējoties informējiet ārstu”, lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamus muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu darbības traucējumi, piem., aknu mazspēja, hepatīts;
- pēkšņa nieru darbības pasliktināšanās;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanās, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*).
- rābdomiolīze (muskuļu audu noārdīšanās) un ar to saistītās kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs. Izplatība japāņu pacientu vidū ir ievērojami lielāka, salīdzinot ar citiem pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *ļaundabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Levetiracetam Hospira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un uz kārbīņas pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Levetiracetam Hospira

- Aktīvā viela tiek saukta par levetiracetāmu. Katrs ml satur 100 mg levetiracetāma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām (skatīt 2. apakšpunktu “Levetiracetam Hospira satur nātriju”).

Levetiracetam Hospira ārējais izskats un iepakojums

Levetiracetam Hospira koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains, sterils šķīdums.

Levetiracetam Hospira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 5 ml flakons ir iepakots kartona kastē pa 10 vai 25 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumus, kā pareizi lietot Levetiracetam Hospira, skatīt 3. punktā.

Viens Levetiracetam Hospira flakons satur 500 mg levetiracetāma (5 ml koncentrāta 100 mg/ml).
Ieteikumus Levetiracetam Hospira koncentrāta sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1000 mg, 2000 mg vai 3000 mg, datot divās reizes devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Levetiracetam Hospira koncentrāta sagatavošana un lietošana:

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1000 mg/dienā
1000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2000 mg/dienā
1500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3000 mg/dienā

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām temperatūrā 30°C un no 2° līdz 8°C, uzglabājot tās PVH maisos,. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildībā.

Ir pierādīts, ka Levetiracetam Hospira koncentrāts ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem:

- Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām
- Ringera laktāta šķīdums injekcijām
- dekstrozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām