

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levetiracetam SUN 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.

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

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

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ārstēšanu ar levetiracetāmu 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 sākumdeva 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 par 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 *Pediātriskā 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 vecāki pacienti (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 pielāgot 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 virsmas laukumam (KVL) sekojoši:

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

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

1.

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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)

2. (1) Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.
3. (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 m<sup>2</sup> 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 jaunākiem par 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

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

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Devas un lietošanas biežums
		Bērni no 4 gadiem un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka 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	-	10 – 20 mg/kg (0,10- 0,20 ml/kg) vieni reizi dienā (1) (2)

1. (1) Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.
2. (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 jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

#### Pediātriskā populācija

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

iepakojums un stiprums.

### Monoterapija

Levetiracetam SUN drošumsun efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā līdz šim nav pierādīta.

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 ( $\geq 18$  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 pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu par *pieaugušajiem ( $\geq 18$  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 <sup>(1)</sup>	150 mg divas reizes dienā	450 mg divas reizes dienā
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg divas reizes dienā	600 mg divas reizes dienā
25 kg	250 mg divas reizes dienā	750 mg divas reizes dienā
Sākot no 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg divas reizes dienā	1500 mg divas reizes dienā

<sup>(1)</sup> Lietojot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai mazāk, ārstēšanas sākumā priekšroka jādod šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

<sup>(2)</sup> Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušajiem.

*Papildterapija zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 4 gadiem*

Zīdaiņiem un bērniem jaunākiem par 4 gadiem Levetiracetam SUN koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošība un iedarbība nav novērtēta.

Pareizi pieejamie dati aprakstīti 4.8, 5.1 un 5.2 apakšpunktos, bet nav ieteikumu devas pielāgošanai.

### Lietošanas veids

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

### 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 retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

#### Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 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. Šī 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, lūdz, 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.

#### Pediātriskā 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 ā maksimālajā devā (0,8 mmol (vai 19 mg) flakonā). Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija 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 preatapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem preatapaugļošanās 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 1800, no kurām vairāk nekā 1500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami tikai ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību *in utero* uz bērnu neiroloģisko attīstību. Taču pašreizējie epidemioloģiskie pētījumi (par aptuveni 100 bērniem) neliecina par palielinātu neiroloģiskās attīstības traucējumu vai attīstības aizkavēšanās risku.

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 ietekmēt levetiracetāma koncentrāciju.

Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spilgtāk 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 zīdīšana nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama zīdīšanas laikā, jāizvērtē ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā zīdīšanas 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. Pacientiem 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 3416 pacienti. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošības 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

Klīniskos 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: ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) 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, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem	



MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
				(DRESS) , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Svara zudums, 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, ažītācija	Pašnāvība, personības traucējumi, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi **
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letargija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksij a, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms*	
Acu bojājumi			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis			
Sirds funkcijas traucējumi				Elektrokardiogram mā pagarināts QT	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus			

MedDRA OSK	Biežuma kategorija				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts nieru bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs*	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija/nogurums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Traumas		

\*Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

\*\*Pēcregistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai garīgi traucējumi.

### Minēto blakusparādību apraksts

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 pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdāinis, 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 pediatrijas 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 letarģiju (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 traucējumiem (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 levetiracetāma ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbaha 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 kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Levetiracetāma pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, aģitācija, 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, ATK\_kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums ( $\alpha$ -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 neurotransmisiju.

*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  $\beta$ -karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *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 neiromediatoru 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.

#### Farmakodinamikā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīta 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 1000 mg, 2000 mg vai 3000 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 1000, 2000 vai 3000 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 60mg/kg/dienā (sadalot 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 ģeneralizācija ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.*

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai nesenu 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 nejausības principa saņēma karbamazepīnu CR 400 – 1200 mg dienā vai levetiracetāmu 1000 – 3000 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 arstēti 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 3000 mg/dienā, sadalot 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 3000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 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. 1500 mg levetiracetāma vienreizēja deva, atšķaidīta ar 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un ievadīta intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā ir bioekivalenta 1500 mg levetiracetāma, lietojot iekšķīgi trīs 500 mg tabletes.

Tika novērtēta devu līdz 4000 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, un devu līdz 2500 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 indivīdiem, gan katra indivīda 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.

### Pieaugušajiem un pusaudžiem

#### Izkliede

Maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ), kas tika novērota 17 indivīdiem pēc 1500 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 izkliedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem ( $< 10\%$ ). Levetiracetāma izklijes tilpums ir aptuveni  $0,5 - 0,7 \text{ l/kg}$ , 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 uc b L057 veidošanos nenodrošina citohroma P<sub>450</sub> izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts uc b L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki 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 enantiomēriska interkonversija.

*In vitro* levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P<sub>450</sub> 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  $7 \pm 1$  stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir  $0,96 \text{ ml/min/kg}$ .

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 uc b L057 nieru klīrenss ir attiecīgi  $0,6$  un  $4,2 \text{ ml/min/kg}$ , 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. Levitiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klirensu.

### Gados vecāki pacienti

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 levitiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klirens korelē ar kreatinīna klirensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem levitiracetāma dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klirensam (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 levitiracetāma frakcionētā izvadīšana bija 51 %.

### Aknu darbības traucējumi

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

### Pediātriskā populācija

#### *Bērniem (4 – 12 g.v.)*

Farmakokinētika pēc ievadīšanas vēnā bērniem netika pētīta. Tomēr, pēc levitiracetāma farmakokinētiskajām īpašībām (farmakokinētika pēc intravenozas lietošanas pieaugušiem un farmakokinētika pēc perorālas lietošanas bērniem) jādomā, ka levitiracetāma 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.) levitiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klirens 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.) levitiracetāms 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. Šķietamais organisma klirens 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/m<sup>2</sup>) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti uz žurkām pie 400, 1200 un 3600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3600 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 3600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm (x 12 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m<sup>2</sup>) un 1200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1200 un 1800 mg/kg/dn devas. 1800 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/m<sup>2</sup>).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetama devām 70, 350 un 1800 mg/kg/d. NOAEL bija ≥ 1800 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/m<sup>2</sup>).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas galapunktiem, lietojot devas līdz 1800 mg/kg/dienā (x 6 – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija acetāta trihidrāts  
Ledus etiķskābe  
Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā no 2 līdz 8° C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3 apakšpunktu.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Levetiracetam SUN iepakots bezkrāsainā cilindriskā stikla flakonā (I klases) ar 20 mm pelēku brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar aizslēgu flip-top. Katrā kartona kārbiņā ir 10 flakoni.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**



Ieteikumus Levetiracetam SUN 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. Levetiracetāma SUN infūziju šķīduma pagatavošanai koncentrāta sagatavošana un lietošana

<b>Deva</b>	<b>Iegūstamais tilpums</b>	<b>Šķīdinātāja tilpums</b>	<b>Infūzijas laiks</b>	<b>Lietošanas biežums</b>	<b>Kopējā dienas deva</b>
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.

Ir konstatēts, ka Levetiracetam SUN koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas ticis sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisiņos kontrolētā istabas temperatūrā 15-25 °C.

Šķīdinātāji:

- 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 citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **1. 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/741/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. 14. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. 14. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**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 atsauces 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)**

Nav piemērojami.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

Kārbiņa ar 10 flakoniem

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Levetiracetam SUN 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**

Nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

500 mg/5 ml

10 flakoni ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/11/741/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**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 IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**

**5 ml flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Levetiracetam SUN 100 mg/ml sterils koncentrāts  
levetiracetam  
IV

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP :  
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 mg/5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai levetiracetam

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Levetiracetam SUN un kādam nolūkam to lieto**

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

Levetiracetam SUN 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.
- ar citām pretepilepsijas zālēm (papildu terapija), 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 (stipras lēkmes, ieskaitot samaņas zudumu) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas veidu, kuram, kā uzskata, ir ģenētisks cēlonis).

Levetiracetam SUN koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai var lietot gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama s līdzekļa Levetiracetam iekšēja lietošana.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Levetiracetam SUN lietošanas**

**Nelietojiet Levetiracetam SUN šādos gadījumos**

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Levetiracetam SUN 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 SUN, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (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 kā dažas dienas:

- neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas 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 retā 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 SUN lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

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

### **Citas zāles un Levetiracetam SUN**

Pastāstiet savam 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. Levetiracetāmu 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. Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Levetiracetam SUN 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 SUN satur nātriju**

Viena maksimālā Levetiracetam SUN koncentrāta deva satur 2,5 mmolus (vai 57 mg) nātrija (0,8 mmol (vai 19 mg) nātrija flakonā). Tas jāņem vērā, ja Jums ir kontrolētas sāls diēta.

## **3. Kā lietot Levetiracetam SUN**

Ārsts vai māsa ievadīs Jums Levetiracetam SUN intravenozas infūzijas veidā.

Levetiracetam SUN tiks ievadīts divas reizes dienā - vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā, aptuveni

vienā un tai pašā laikā.

Intravenozi lietojamā zāļu forma ir alternatīva iekšķīgai lietošanai. Jūs varat pāriet no viena veida uz otru 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 gadus veci), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk**  
Kad Jūs sāksiet lietot Levetiracetam SUN, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.

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

**Devu 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 veids:**

Levetiracetam SUN paredzēta intravenozai lietošanai.

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

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

### **Ārstēšanas ilgums:**

Nav pieredzes par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

### **Ja pārtraucat lietot Levetiracetam SUN**

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai ir 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, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofīlija) un palielināti limfmezgli (Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- 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*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem 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*);
- smagu garīgu izmaiņu pazīmes, vai ja kāds jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

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

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, biežāk rodas ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā. 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 leukocītu 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), parestēzijas (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;
- nekontrolējamas muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu darbības traucējumi, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;

- 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 lobīšanos, 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 (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- rabdomiolīzes (muskulu audu sairšana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudzis, muskuļu stīvums, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *ļaudabīgo 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. 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 SUN**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Levetiracetam SUN satur**

- Aktīvā viela ir levetiracetāms. 1 ml satur 100 mg levetiracetāma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām.

### **Levetiracetam SUN ārējais izskats un iepakojums.**

Levetiracetam SUN koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums. Levetiracetam SUN koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons ir iepakots kartona kastē ar 10 5 ml flakoniem.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Еesti/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/Niderlande/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  
11-15, Quai Dion Bouton  
92800 Puteaux  
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 Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.  
ul. Kubickiego 11  
02-954 Warszawa  
Polska  
tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr 124  
Cluj-Napoca, Județul Cluj  
România  
tel. +40 (264) 501 500

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.  
Litostrojska cesta 52  
1000 Ljubljana  
Slovenija  
tel. +386 (0)1 235 07 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
a Sun Pharma Company  
Millington Road 11  
Hyde Park, Hayes 3  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 208 848 8688

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis }



### **Citi informācijas avoti**

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

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Norādījumus, kā pareizi lietot Levetiracetam SUN, skatīt 3 sadaļā.

Viens Levetiracetam SUN flakons satur 500 mg levetiracetāma (5 ml koncentrāta 100 mg/ml).  
Ieteikumus Levetiracetam SUN koncentrāta 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 SUN koncentrāta sagatavošana un lietošana

Deva	Iegūstamais 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.

Pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks: no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Noteikts, ka Levetiracetam SUN koncentrāts ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisīņos kontrolētā istabas temperatūrā 15-25 °C.

Šķīdinātāji:

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