

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 250 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg levetiracetam.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Blu, 13mm tawwalija, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "250" fuq naħa waħda.

Il-linja mnaqqxa hija biss sabiex tghin biex tkun tista tiblghha, u mhux biex taqsamha f'żewġ dożi ugwali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti u adolexxenti li għandhom minn 16 il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taht.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17 il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizzjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tigi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-mediċina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimagħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. F'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba ġimghat; f'trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f'trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tiġi aġġustata d-doża (ara “Indeboliment tal-kliwi” hawn taht).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adulti u adolexxenti ta' 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (snin)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50kg b' indeboliment fil-kliwi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥ 80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi li jagħmlu d-dijalizi ⁽¹⁾	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliwi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Il- CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (}\text{}\ddot{\text{c}}\text{m)} \times k_s}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

$k_s = 0.45$ f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa età ta' sena; $k_s = 0.55$ f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u fl' adolexxenti femminili; $k_s = 0.7$ f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f' pazjenti trabi, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-krejinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza ⁽¹⁾	
		Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) (0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijaliżi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taht il-250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli.

⁽²⁾ Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽³⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽⁴⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

⁽⁵⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara hafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-krejinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-krejinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taht is-6 snin. Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f' din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-doži li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew għat-tehid ta' doži inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemmija hawn fuq, għandha tintuża Keppra soluzzjoni orali.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Keppra f' tfal u adolexxenti ta' taht is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Data mhux disponibbli.

Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b'aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Terapija miżjuda fit-trabi minn età ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu fit-trabi u tfal taht is-6 snin.

Għal tfal minn 6 snin 'l fuq, Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taht 250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħu jibilgħu.

L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha. Id-doża tal-bidu għal tifel jew adolexxenti ta' 25kg għandha tkun 250 mg darbtejn kuljum b'doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Terapija miżjuda fi trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur

Is-soluzzjoni orali hija l-għamla li għandha tintuża fit-trabi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita jittiehdu mill-ħalq. Tiblahhom ma biżżejjed ilma kemm ma' l-ikel u kif ukoll fuq stonku vojta. Wara li jittiehed mill-ħalq levetiracetam jista' jhalli toġhma morra. Id-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ doži indaqs.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F'każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rrikmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, li seħhet minn ftit granet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-teħid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rrikmandati f'pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrappurtati f'pazjenti trattati b' medicini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-placebo ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u daww li jiehdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jiffaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

Imġieba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sitomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġieba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti trattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuggerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk joghġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' medicini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża ta' levetiracetam u kien reversibbli mat-twaqqif tal-medicina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatament f'każ ta' aggravar tal-epilessija.

Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti trattati b'mod konkomitanti b'medicini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardjaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għamla ta' pilloli mhux addattata għall-użu fit-trabi u tfal ta' taħt is-6 snin.

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumex magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelliġenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wieħed ikollu t-tfal.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali ta' kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' medicini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemm ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' medicini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jiehdu sa 60 mg/kg/gurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospektiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolexxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b' levetiracetam li jittiehed mill-ħalq ma kellux effett fuq

konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jinghataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jiehdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-enżimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

Probenecid

Gie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-tubules tal-kliwi, f'dożi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dożi iwaqqaf it-tneħħija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-tehid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġ mediċini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levitiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-tehid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol inghata flimkien ma' levetiracetam mill-ħalq. Għalhekk, macrogol m'għandux jinghata mill-ħalq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

Ikel u alkohol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet ħarira mnaqqsa. M'hemmx data dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkohol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jinghata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tinghata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b'monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' data minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. Data minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-registru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-data mill-pajjiżi Nordiċi u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwiġda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuggerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kinux esposti għal mediċina antiepilettika fl-utru. Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda mediċina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa. Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Gie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt it-tielet trimester (sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddigh

Levetiracetam jitneħħa fil-halib ta' l-omm, għalhekk l-irdigh mhux irrikkmandat. Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddigh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddigh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f'studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux maghruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam għandu effetti żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibbilment ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddlu jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li huma l-iżjed irrappurtata frekwentament kienu nażofaningite, nagħas, uġigh ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-placebo fejn gew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-*data* hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f'studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversili gew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ppreżentati f'ordni ta' gravità minn hafna għal ftit u il-frekwenza giet mfissra b'dan il-mod: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$).

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopenja, lukopenja	Pansitopenja, newtropsenja, agranuloċitożi	
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b' esinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (li jinkludi angjoedema u anafillassi)	
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz , zieda fil-piz	Iponatrimja	
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità/irritabilità	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mgieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali , attakk ta' paniku, tibdil fl-emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal-personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Naġhas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġhda	Amneżija, impediment tal-memorja, ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl'attenzjoni	Koreoatetozi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl-ġhajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Uġiġħ fl-addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Disturbi fil- ġilda u fit- tessuti ta' taht il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Disturbi muskolu- skelettriċi u tat- tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijaġġa	Rabdomijoloži u žieda fil-creatinine phosphokinase fid- demm ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinaria</u>				Ħsara akuta fil- kliewi	
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ ghajja			
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonij iet ta' xi proċedura</u>			Korriment		

⁽¹⁾ Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

⁽²⁾ Każijiet rari hafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⁽³⁾ Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wieċċ, limfadenopatiġi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involvement ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (ftit ġranet sa ftit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-placebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-placebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-placebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-placebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti ħlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni ħafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilità (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b' disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f' tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluz li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' Keppra f'imġieba aggressive kif imkejjel b' mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda, pazjenti li ħadu Keppra fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' ħedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' ħasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijaliżi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijaliżi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metabolizmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi cċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdilx il-karatteristiċi taċ-ċelloli baġiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreha Ca^{2+} mill-hażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-grieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositożi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati oħra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b'rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-gurdien. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu ta' azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakoloġiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti, tfalu trabi minn età ta' xahar b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgha. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doża stabli (12/14 ġimgha), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgha. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doża fissa ta' 60 mg/kg/gurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jikompla fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

F'pazjenti pedjatriċi (t'età ta' xahar sa inqas minn 4 snin), l-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju kkontrollat mill-placebo u double-blind li inkludew 116-il pazjent u kellu tul ta' trattament ta' 5 tjiem. F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew mogħtija dozi ta' kuljum ta' 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg jew 50 mg/kg ta' soluzzjoni orali bbażati fuq l-iskeda tat-titrazzjoni skond l-età. Doża ta' 20 mg/kg/gurnata sa 40 mg/kg/gurnata għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur u doża ta' 25 mg/kg/gurnata sa 50 mg/kg/gurnata għal trabi u tfal minn 6 xhur sa inqas minn 4snin t'età, kienu wżati f'dan l-istudju. Id-doża totali ta' kuljum kienet tingħata darbtejn kuljum.

Il-kejl primarju ta' effettività kienet ir-rata ta' pazjenti li rrispondew (persentaġġ tal-pazjenti $b' \geq 50\%$ tnaqqis mill-linja bażi fil-frekwenza tal-medda ta' aċċessjonijiet tat-tip partial onset f'għurnata) mkejla b' blinded central reader bl'użu ta' vidjo EEG ta' 48 siegħa. L'analizi tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 109 pazjenti li kellhom mill-inqas 24 siegħa ta' vidjo EEG kemm fil-perjodu tal-linja bażi kif ukoll fil-perjodu tal-evalwazzjoni. 43.6 % tal-pazjenti trattati b'levetiracetam u 19.6 % tal-pazjenti fuq placebo kienu kkonsidrati bħala li rrispondew. Ir-riżultati kienu konsistenti fil-gruppi tal-età. B'trattament kontinwu fit-tul, 8.6 % tal-pazjenti kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.8 % kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas sena. 35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f'studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'generalizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam bħala monoterapija giet stabbilita f'studju li qabblu b'mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jiehdu jew carbamazepine CR 400-1200 mg/għurnata jew levetiracetam 1000-3000 mg/għurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimgha skond kemm kien ir-rispons. Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f'numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjudha b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjudha fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' i studju li dam 16 il-ġimgha, f' pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f'doza ta' 3000 mg/għurnata f'żewġ dozi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-granet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjudha fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f'studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimgha, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f'sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jqumu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/għurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/għurnata fit-tfal, li ingħataw f'2 dozi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 47.4 % tal-

pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa lineari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-gisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta meħudha bħala mg/ kg piż tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-konċentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' konċentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

Adulti u adolexxenti

Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-ħalq. Wara li jittiehed mill-ħalq jinfirx kwazi kollu (100 %) fil-gisem. Jintlaħqu il-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) 1.3 siegħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittiehdu żewġ dożi kuljum. Il-livelli massimi (C_{max}) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %). Leveteracetam jinfirx f'volum li huwa bejn wieħed u iehor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-gisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd setà jiġi mkejje l-numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. Ucb L057 mhuwix attiv farmakoloġikament.

Kien wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wieħed isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-iehor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma għewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fiċklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivatajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Leveteracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*.

Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni hafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindika li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enżimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabbli li Keppra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7 ± 1 sigħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliwi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jigi assorbit mit-*tubules*, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-*tubules* tal-kliwi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tiżdied b'40 % (10 sa 11 il-siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliwi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titneħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliwi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b'izjed minn 50 % minhabba hsara wkoll fil-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkunsidrata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f'tfal b'epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet lineari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-gisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)

Wara li ngħatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epilettiċi (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wiehded u iehor siegħa wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetiċi wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mgħaġġel (1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96 ml/min/kg).

F'analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'età, il-piz tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher (il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-piz tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-età kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-età sakemm sar neglīgibli ta' madwar 4 snin t'età.

Fiz-żewġ analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta ngħatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-enzimi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effetti tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-iżjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deherux waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal żieda fil-piz u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaħam u żieda fl-enzimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi mhux mixtieq fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f'dożi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġ studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b'400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wiehded miż-żewġ studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piz tal-fetu marbut ma' żieda marginali f'varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalità tal-embriju u ebda żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dożi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità materna sostanzjali u tnaqqis fil-piz tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b'abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameġ F1 sa kemm jibdedw jieklu wehdedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-animali tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmiem standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Il-kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc

Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet dwar hażna speċjali

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal hażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' l-aluminju/PVC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 20, 30, 50, 60, 100 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminju/PVC li jistgħu jinqasmu f'dożi singoli f' kaxxi tal-kartun li fihom 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussell

Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 500 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg levetiracetam.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Safra, 16 mm tawwalija, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "500" fuq naħa waħda. Il-linja mnaqqxa hija biss sabiex tgħin biex tkun tista tiblghha, u mhux biex taqsamha f'żewġ dożi ugwali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti u adolexxenti li għandhom minn 16 il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taħt.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17 il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-mediċina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimagħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. F'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba ġimghat; f'trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f'trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliwi" hawn taht).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl) għal adulti u adolexxenti li jiżnu 50 kg jew iżjed, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (snin)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b' indeboliment fil-kliwi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥ 80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi li jagħmlu d-dijalizi ⁽¹⁾	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġumata tat-ttrattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliwi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Il- CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (}\dot{\text{c}}\text{m)} \times \text{ks}}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa età ta' sena; ks= 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u f' addolloxxenti femminili; ks= 0.7 f' adolexxenti maskili

Aggustament fid-doża f' pazjenti trabi u tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tnehhija tal-krejinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza ⁽¹⁾	
		Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijaliżi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum ^{(2) (4)}	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taht il-250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożagġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistghux jibilgħu l-pilloli.

⁽²⁾ Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽³⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽⁴⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

⁽⁵⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara hafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-krejinina tista' tahbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-krejinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taht is-6 snin. Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f' din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-doži li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistghux jibilgħu jew għat-tehid ta' doži inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemija hawn fuq, għandha tintuża Keppra soluzzjoni orali.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Keppra f' tfal u adolexxenti ta' taht is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Data mhux disponibbli.

Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed*.

Terapija miżjuda fit-trabi minn età ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu fit-trabi u tfal taht is-6 snin.

Għal tfal minn 6 snin 'l fuq, Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taht 250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħu jibilgħu.

L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha. Id-doża tal-bidu għal tifel jew adolexxenti ta' 25kg għandha tkun 250 mg darbtejn kuljum b'doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Terapija miżjuda fi trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur

Is-soluzzjoni orali hija l-għamla li għandha tintuża fit-trabi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita jittiehdu mill-halq. Tiblahhom ma biżżejjed ilma kemm ma' l-ikel u kif ukoll fuq stonku vojt. Wara li jittiehed mill-halq levetiracetam jista' jhalli toġhma morra. Id-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ doži indaqs.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F'każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rrikmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, minn ftit ġranet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositoži, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-tehid ta' levetiracetam, generalment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rrikmandati f'pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrapportati f'pazjenti trattati b' medċini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-placebo ta' prodotti medċinali ta' kontra l-epilessija juri zieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom

jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mgieba suwiċidali.

Imġiba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġiba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti ttrattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuggerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mgibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' mediċini antiepilettiki, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew zieda fid-doża ta' levetiracetam u kien reversibbli mat-twaqqif tal-mediċina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatament f'każ ta' aggravar tal-epilessija. Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b'mediċini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għamla tal-pilloli mhix addattata għall-użu fit-trabi u t-tfal ta' taht is- 6 snin.

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumex magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelliġenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wiehed ikollu t-tfal.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Mediċini ta' kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemmx ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' mediċini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jiehdu sa 60 mg/kg/għurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolexxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b'levetiracetam li jittiehed mill-halq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jingħataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jiehdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-eżimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-tubules tal-kliewi, f'dożi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dożi iwaqqaf it-tnehhija mill-kliewi tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-tehid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġt mediċini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levitiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-tehid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol ingħata flimkien ma' levetiracetam mill-ħalq. Għalhekk, macrogol m'għandux jingħata mill-ħalq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

Ikel u alkohol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet ħarira mnaqqsa. M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkoħol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jingħata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tingħata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oġġla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' data minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. Data minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-registru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-data mill-pajjiżi Nordiċi u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwielda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuggerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kinux esposti għal mediċina antiepilettika fl-utru. Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda mediċina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa. Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Ġie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt

it-tielet trimester (sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddigh

Levetiracetam jitneħħa fil-halib ta' l-omm, għalhekk l-irdigh mhux irrikkmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddigh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddigh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f' studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibbilment ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddli jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nagħas, uġigh ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-*data* hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti tfal u trabi >xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ppreżentati f' ordni ta' gravità minn hafna għal ftit u il-frekwenza giet mfissra b'dan il-mod: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frekwenza tal-kategorija</u>				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopenja, lukopenja	Pansitopenja, newtropsenja, agranuloċitożi	
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (inkluż anġjoedima u anafillassi)	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz , zieda fil-piz	Iponatrimja	
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità/irritabilità	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mgieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, attakk ta' paniku ,tibdil fl-emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal-personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Nagħas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġħda	Amneżija, impediment tal-memorja, ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl'attenzjoni	Koreoatetozi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl-ġhajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Uġiġħ fl-addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite ⁽¹⁾	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijalġja	Rabdomijolozi u zieda fil-creatinine phosphokinase fid-dem ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</u>				Ħsara akuta fil-kliewi	
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ġhajja			

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni</u> <u>ħafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari</u> <u>ħafna</u>
<u>Korriment</u> , <u>avvelenament u</u> <u>komplikazzjonijiet</u> <u>ta' xi proċedura</u>			Korriment		

(1) Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

(2) Każijiet rari ħafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

(3) Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wieċ, limfadenopatiċi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involvement ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (ftit granet sa ftit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajjiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni ħafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilità (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b'disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet

tat-tip partial onset. Kien konkluz li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b'mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Izda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' ħedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' ħasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdilx il-karatteristiċi taċ-ċelloli bażiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreħa Ca^{2+} mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Leveteracetam u sustanzi relatati oħra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b'rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu ta' azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamici

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'hux attiv. Il-profil farmakologiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksizimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti, tfa u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18-il ġimgħa. F'analizi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doza stabli (12/14 ġimgħa), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 - il sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14-il ġimgħa. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doza fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jkompli fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

F'pazjenti pedjatriċi (t'età ta' xahar sa inqas minn 4 snin), l-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju kkontrollat mill-placebo u double-blind li inkludew 116-il pazjent u kellu tul ta' trattament ta' 5 tjiem. F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew mogħtija dozi ta' kuljum ta' 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg jew 50 mg/kg ta' soluzzjoni orali bbażati fuq l-iskeda tat-tirazzjoni skond l-età. Doza ta' 20 mg/kg/ġurnata sa 40 mg/kg/ġurnata għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur u doza ta' 25 mg/kg/ġurnata sa 50 mg/kg/ġurnata għal trabi u tfal minn 6 xhur sa inqas minn 4snin t'età, kienu wżati f'dan l-istudju. Id-doza totali ta' kuljum kienet tingħata darbtejn kuljum. Il-kejl primarju ta' effettività kienet ir-rata ta' pazjenti li rrispondew (persentaġġ tal-pazjenti b' ≥ 50 % tnaqqis mill-linja bażi fil-frekwenza tal-medda ta' aċċessjonijiet tat-tip partial onset f'ġurnata) mkejla b' blinded central reader bl'użu ta' vidjo EEG ta' 48 siegħa. L'analizi tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 109 pazjenti li kellhom mill-inqas 24 siegħa ta' vidjo EEG kemm fil-perjodu tal-linja bażi kif ukoll fil-perjodu tal-evalwazzjoni. 43.6 % tal-pazjenti trattati b'levetiracetam u 19.6 % tal-pazjenti fuq placebo kienu kkonsidrati b'ħala li rrispondew. Ir-riżultati kienu konsistenti fil-gruppi tal-età. B'trattament kontinwu fit-tul, 8.6 % tal-pazjenti kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.8 % kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas sena. 35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16-il - sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam b'ħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 - il sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jiehdu jew

carbamazepine CR 400-1200 mg/gurnata jew levetiracetam 1000-3000 mg/gurnata, b'trattament li dam sa 121 gimgħa skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-medicini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f'numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' studju li dam 16 –il gimgħa, f'pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f'doża ta' 3000 mg/gurnata f'żewġ dożi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-granet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-gimgħa. B'trattament li jitkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f'studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 gimgħa, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f'sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jqudu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/gurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/gurnata fit-tfal, li ingħataw f'2 dożi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-gimgħa. B'trattament li jitkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa linejari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta meħudha b'hala mg/ kg piż tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-konċentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' konċentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

Adulti u adolexxenti

Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-halq. Wara li jittiehed mill-halq jinfirix kwazi kollu (100 %) fil-gisem. Jintlaħqu il-koncentrazzjonijiet massimi (C_{max}) 1.3 sigħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittieħdu żewġ dożi kuljum. Il-livelli massimi (C_{max}) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (< 10 %). Levetiracetam jinfirix f'volum li huwa bejn wieħed u ieħor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-gisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejjejl f'numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.

Kienet wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wieħed isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-ieħor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma għewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fiġklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitaġiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni haġifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindikaw li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enzimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabbli li Keppra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 sigħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliwi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jiġi assorbit mit-tubules, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-tubules tal-kliwi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-kreatinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tizdied b'40 % (10 sa 11 il-siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2 "Pożoloġija").

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliwi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titheħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi u fejn ma' jkunu qed jgħaddu xejn mill-kliwi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqsa b'izjed minn 50 % minhabba ħsara wkoll fil-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 -il sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta għet ikkonsiderata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f' tfal b'epilessija (4 sa 12 -il sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)

Wara li ngħatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epilettiċi (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wieħed u ieħor siegħa wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetiċi wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mgħaġġel (1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96 ml/min/kg).

F'analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'età, il-piż tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher (il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-piż tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-età kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-età sakemm sar neglignibbli ta' madwar 4 snin t'età.

Fiz-żewġ analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta ngħatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-enzimi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux fuq l-użu kliniku mehud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effetti tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal zieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, zieda fil-livell tax-xaħam u zieda fl-eżimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f'dożi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġt studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġt studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' zieda marginali f'varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalità tal-embriju u ebda zieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dożi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità materna sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b' abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameġ F1 sa kemm jibdedw jieklu wehdedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-animalli tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmiem standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Il-kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' l-aluminju/PVC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminju/PVC li jistgħu jinqasmu f' dozi singoli f' kaxxi tal-kartun li fihom 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 750 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg levetiracetam.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.19 mg ta' sunst yellow FCF (E110)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Orangjo, 18 mm tawwalija, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "750" fuq naħa waħda. Il-linja mnaqqxa hija biss sabiex tgħin biex tkun tista, tiblagħha, u mhux biex taqsamha f'żewġ dozi ugwali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti u adolexxenti li għandhom minn 16-il-sena li għadhom kif ġew djanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b' epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b' epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12-il-sena b' Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il-sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taht.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il-sena) u adolexxenti (12 sa 17-il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tigi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-medicina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimagħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. F'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba' ġimagħat; f'trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f'trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tigi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliwi" hawn taht).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tigi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adulti u adolexxenti li jiżnu 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (sinn)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b' indeboliment fil-kliwi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi li jagħmlu d-dijaliżi ⁽¹⁾	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliwi, id-doża ta' levetiracetam għandha tigi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Il-CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tigi kkalkulata mill-livell ta' krejatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (}\dot{\text{cm}}\text{)} \times k_s}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

k_s = 0.45 f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa età ta' sena; k_s = 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u f' adolexxenti femminili; k_s = 0.7 f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f' pazjenti trabi, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-krejinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza ⁽¹⁾	
		Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Ħafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijaliżi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum ^{(2) (4)}	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Kepra soluzzjoni orali għandha tintuża għal dozi taħt il-250 mg, għal dozi mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożagġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli.

⁽²⁾ Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b' levetiracetam.

⁽³⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b' levetiracetam.

⁽⁴⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

⁽⁵⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara ħafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-krejinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-krejinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piz u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taħt is-6 snin. Kepra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f' din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-dozi li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew għat-tehdid ta' dozi inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemmiha hawn fuq, għandha tintuża Kepra soluzzjoni orali.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepra f' tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma ġietx determinata.

Data mhux disponibbli.

*Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b' epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.**

Terapija miżjuda fit-trabi minn età ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu fit-trabi u tfal taht is-6 snin.

Għal tfal minn 6 snin 'l fuq, Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal dozi taht 250 mg, għal dozi mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħu jibilgħu.

L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha. Id-doża tal-bidu għal tifel jew adolexxenti ta' 25kg għandha tkun 250 mg darbtejn kuljum b' doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Terapija miżjuda fi trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur

Is-soluzzjoni orali hija l-għamla li għandha tintuża fit-trabi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita jittiehdu mill-ħalq. Tiblahhom ma biżżejjed ilma kemm ma' l-ikel u kif ukoll fuq stonku vojti. Wara li jittiehed mill-ħalq levetiracetam jista' jhalli toġhma morra. Id-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ dozi indaqs.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f' sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F' kazi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rrikmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, minn ftit ġranet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b' konnessjoni mat-tehid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rrikmandati f' pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrapportati f' pazjenti trattati b' prodotti mediċinali ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u

kkontrollati mill-plaċebo ta' mediċini ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

Imġiba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġiba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti ttrattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuġġerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk joghgbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' mediċini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża ta' levetiracetam u kien riversibbli mat-twaqqif tal-mediċina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatement f'każ ta' aggravar tal-epilessija. Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Leveteracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b'mediċini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għamla tal-pilloli mhix addattata għall-użu fit-trabi u tfal ta' taħt is- 6 snin.

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumix magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelliġenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wieħed ikollu t-tfal.

Sustanzi mhux attivi

Keppra 750 mg pilloli miksija b'rita fihom is-sustanza li tagħti l-kulur E110 li tista tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Mediċini ta' kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemmx ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' mediċini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jieħdu sa 60 mg/kg/għurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolexxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b' levetiracetam li jittiehed mill-halq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jinghataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jieħdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-enzimi. M'hemmx bżonn agġustament tad-doża.

Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-tubules tal-kliwi, f'dożi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dożi iwaqqaf it-tneħħija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-teħid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġ mediċini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levitiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-teħid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol inghata flimkien ma' levetiracetam mill-halq. Għalhekk, macrogol m'għandux jinghata mill-halq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

Ikel u alkohol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet ħarira mnaqqsa. M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkohol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jinghata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tinghata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' data minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. Data minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-registru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-data mill-pajjiżi Nordiċi u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwiġda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuggerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kienux esposti għal mediċina antiepilettika fl-utru.

Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda mediċina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa.

Tibdil fiżjologiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Gie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt it-tielet trimester (sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddigh

Levetiracetam jitneħħa fil-ħalib ta' l-omm, għalhekk l-irdigh mhux irrikkmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddigh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddigh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f'studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibilmint ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddlu jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, eż. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nagħas, ugiġh ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-placebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-*data* hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ppreżentati f'ordni ta' gravità minn hafna għal ftit u il-frekwenza giet mfissra b'dan il-mod: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$).

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopinja, lukopinja	Pansitopenja, newtropsenja, agranuloċitożi	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Disturbi fis- sistema immuni</u>				Reazzjoni għall- medicina b' esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (inkluż anġjoedima u anafillassi)	
<u>Disturbi fil- metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz , zieda fil-piz	Iponatrimja	
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità/irrita biltà	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mġieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali , attakk ta' paniku, tibdil fl- emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal- personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis- sistema nervuża</u>	Naġhas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal- bilanċ, sturdament, telqa, roġħda	Amneżija, impediment tal-memorja, ko- ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl' attenzjoni	Koreoatetozi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl- għajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil- widnejn u fis- sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal- elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraciċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro- intestinali</u>		Uġiġħ fl- addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite ⁽¹⁾	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal- fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	

MedDRA SOC	Frekwenzja tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijalgja	Rabdomijoloji u żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demm ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</u>				Ħsara akuta fil-kliewi	
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ġhajja			
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</u>			Korriment		

⁽¹⁾ Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

⁽²⁾ Każijiet rari hafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⁽³⁾ Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f'pazjenti Gappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Gappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wieċċ, limfadenopatiċi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involvement ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (ftit granet sa ftit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti ħlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni hafna, 11.2%),

aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabbiltà (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b'disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluż li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b'mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' hedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' hasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jahdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdix il-karatteristiċi taċ-ċelloli bażiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreġa Ca^{2+} mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carbolines. Barra

minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A , li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati ohra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b'rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuggerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu t'azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakologiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettriċa tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kiem muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dożi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dożi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgha. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doża stabli (12/14 ġimgha), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kiem muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgha. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam bħala doża fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jikompla fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

In paediatric patients (1 month to less than 4 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 116 patients and had a treatment duration of 5 days. In this study, patients were prescribed 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg or 50 mg/kg daily dose of oral solution based on their age titration schedule. A dose of 20 mg/kg/day titrating to 40 mg/kg/day for infants one month to less than six month and a dose of 25 mg/kg/day titrating to 50 mg/kg/day for infants and children 6 month to less than 4 years old, was use in this study. The total daily dose was administered darbtejn kuljum.

The primary measure of effectiveness was the responder rate (percent of patients with ≥ 50 % reduction from baseline in average daily partial onset seizure frequency) assessed by a blinded central reader using a 48-hour video EEG. The efficacy analysis consisted of 109 patients who had at least 24 hours of video EEG in both baseline and evaluation periods. 43.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo were considered as responders. The results are consistent across age group. With continued long-term treatment, 8.6 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.8 % were seizure-free for at least 1 year.

35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'generalizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam bħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet generalizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jiehdu jew carbamazepine CR 400-1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1000-3000 mg/ġurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimgha skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f' numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f' adulti u adolexxenti min 12 il-sena b' epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' studju li dam 16 il-ġimgha, f' pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija generalizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b' sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f' doza ta' 3000 mg/ġurnata f' żewġ dozi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-granet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet generalizzati primarji tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b' epilessija generalizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimgha, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip generalizzata idjopatika b'aċċessjonijiet generalizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f' sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jqumu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f' 2 dozi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa linejari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta mehudha bhala mg/ kg piż tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-koncentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' koncentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

Adulti u adolexxenti

Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-halq. Wara li jittiehed mill-halq jinfirex kwazi kollu (100 %) fil-gisem. Jintlaħqu il-koncentrazzjonijiet massimi (C_{max}) 1.3 siegħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittiehdu żewġ dożi kuljum. Il-livelli massimi (C_{max}) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %). Levetiracetam jinfirex f'volum li huwa bejn wiehded u iehor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-gisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejje l-fnumru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. Ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.

Kienet wkoll identifikata żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wiehded isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-iehor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma għewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fiċċklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9 , 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*.

Levetiracetam kelli f'it jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni hafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindika li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enzimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabbli li Kepra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 siegħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħja huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħja b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħja go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħja permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jiġi assorbit mit-tubules, u li ucb L057 jitneħħja permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaggġ attiv mit-tubules tal-kliewi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-kreatinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tiżdied b'40 % (10 sa 11 il-siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2 "Pożoloġija").

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-kreatinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliewi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titneħħja l-kreatinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliewi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijaliżi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijaliżi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijaliżi tipika li damet 4 sigħat.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b'izjed minn 50 % minhabba ħsara wkoll fil-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkonsiderata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f'tfal b'epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wiehded u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)

Wara li ngħatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epilettiċi (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wiehded u ieħor siegħa wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetiċi wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mgħaġġel (1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96 ml/min/kg).

F'analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'età, il-piż tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher (il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-

piz tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-età kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-età sakemm sar neglīgibli ta' madwar 4 snin t'età.

Fiz-żewġ analiżi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta ngħatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-enzimi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw reazzjonijiet bħal żieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaħam u żieda fl-enzimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f'dożi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġ studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġ studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' żieda marginali f' varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalità tal-embriju u ebda żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dożi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità materna sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b' abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameg F1 sa kemm jibdeu jieklu wehdedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-annimali tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmim standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Il-kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350
Talc
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' l-aluminju/PVC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 20, 30, 50, 60, 80, 100 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminju/PVC li jistgħu jinqasmu f'dozi singoli f' kaxxi tal-kartun li fihom 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000

Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 1000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg levetiracetam.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Bajda, 19 mm tawwalija, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "1000" fuq naħa waħda. Il-linja mnaqqxa hija biss sabiex tgħin biex tkun tista, tiblagħha, u mhux biex taqsamha f'żewġ dożi ugwali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti u adolexxenti li għandhom minn 16-il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12-il-sena b'Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taht.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-mediċina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimagħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. F'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba ġimghat; f'trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f'trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliwi" hawn taħt).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), fl-adulti u adolexxenti li jiżnu 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (snin)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f' pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b' indeboliment fil-kliwi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi Jagħmlu d-dijalizi ⁽¹⁾	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-ttrattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliwi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Il- CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (}\dot{\text{cm}}\text{)} \times \text{ks}}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa età ta' sena; ks= 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u f'adolessenti femminili; ks= 0.7 f'adolessenti maskili

Aggustament fid-doża f'pazjenti trabi, tfal u adolessenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tnehhija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza ⁽¹⁾	
		Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolessenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijaliżi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal dozi taħt il-250 mg, għal dozi mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli.

⁽²⁾ Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽³⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽⁴⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

⁽⁵⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara hafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-kreatinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-kreatinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addattata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taħt is-6 snin. Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f'din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-doži li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew għat-tehid ta' doži inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemija hawn fuq, għandha tintuża Keppra soluzzjoni orali.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Keppra f'tfal u adolessenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Data mhux disponibbli.

Adolessenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b'aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata għida.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed*.

Terapija miżjuda fit-trabi minn età ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Keppra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu fit-trabi u tfal taht is-6 snin.

Għal tfal minn 6 snin 'l fuq, Keppra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taht 250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħu jibilgħu.

L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha. Id-doża tal-bidu għal tifel jew adolexxenti ta' 25kg għandha tkun 250 mg darbtejn kuljum b'doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Terapija miżjuda fi trabi minn età ta' xagħar sa inqas minn 6 xhur

Is-soluzzjoni orali hija l-għamla li għandha tintuża fit-trabi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita jittiehdu mill-ħalq. Tiblaħhom ma biżżejjed ilma kemm ma' l-ikel u kif ukoll fuq stonku vojt. Wara li jittiehed mill-ħalq levetiracetam jista' jhalli toġhma morra. Id-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ doži indaqs.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Impediment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F'każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rikkmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, minn ftit granet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demmm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demmm (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-tehid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demmm kompleti huma rikkmandati f'pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrapportati f'pazjenti trattati b' medičini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-plaċebo ta' medičini ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jittqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jiffaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

Imġiba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġiba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti ttrattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuġġerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk joghġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' mediċini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew zieda fid-doża ta' levetiracetam u kien riversibbli mat-twaqqif tal-mediċina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatement f'każ ta' aggravar tal-epilessija.

Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Leveteracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b'mediċini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għamla tal-pilloli mhix addattata għall-użu fit-trabi u tfal ta' taħt is- 6 snin.

M'hemmx hjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumix magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelliġenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wiehed ikollu t-tfal.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Mediċini kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemmx ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' mediċini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jieħdu sa 60 mg/kg/gurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospektiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolesxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b'levetiracetam li jittiehed mill-halq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jingħataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jieħdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-eżimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-*tubules* tal-kliwi, f'dożi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dożi iwaqqaf it-tnehhija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-tehid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġ mediċini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levitiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-tehid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol ingħata flimkien ma' levetiracetam mill-ħalq. Għalhekk, macrogol m'għandux jingħata mill-ħalq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

Ikel u alkohol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet harira mnaqqsa. M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkoħol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jingħata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tingħata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oġġla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' *data* minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. *Data* minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-registru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-*data* mill-pajjiżi Nordiċi u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwielda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuggerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kinux esposti għal mediċina antiepilettika fl-utru. Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda mediċina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa.

Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Ġie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt

it-tielet trimester (sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddigh

Levetiracetam jitneħħa fil-halib ta' l-omm, għalhekk l-irdigh mhux irrikkmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddigh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddigh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f' studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq u thaddem medicina. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibbilment ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddli jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nagħas, uġiġh ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi pprezentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-placebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-*data* hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Il-frekwenza i giet mfissra b'dan il-mod: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frekwenza tal-kategorija</u>				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopinja, lukopinja	Pansitopenja, newtropsenja, agranuloċitozi	
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (inkluż anġjoedima u anafillassi)	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz , żieda fil-piz	Iponatrimja	
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà ⁽¹⁾ , insomnja, nervożità/irritabilità	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mġieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, attakk ta' paniku, tibdil fl- emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni,	Suwiċidju li jsir, mard tal- personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Nagħas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġħda	Amneżija, impediment tal- memorja, ko- ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl' attenzjoni	Koreoatetozi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl-ġhajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal- elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Uġiġħ fl-addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite ⁽¹⁾	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijaġġa	Rabdomijolożi u żieda fil-creatinine phosphokinase fid- demm ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</u>				Ĥsara akuta fil- kliewi	
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ ġhajja			

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Korriment		

(1) Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

(2) Każijiet rari hafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

(3) Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wiċċ, limfadenopatiċi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involvement ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (ftit granet sa ftit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajjiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni hafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilità (komuni hafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b'disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet

tat-tip partial onset. Kien konkluz li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-placebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b'mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Izda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' hedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' ħasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metabolizmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdilx il-karatteristiċi taċ-ċelloli bażiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreħa Ca^{2+} mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati oħra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b'rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu t'azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamici

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'animali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwix attiv. Il-profil farmakoloġiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgha. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doza stabli (12/14 ġimgha), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgha. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doza fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgha ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jkompli fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

F'pazjenti pedjatriċi (t'età ta' xahar sa inqas minn 4 snin), l-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju kkontrollat mill-placebo u double-blind li inkludew 116-il pazjent u kellu tul ta' trattament ta' 5 tjiem. F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew mogħtija dozi ta' kuljum ta' 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg jew 50 mg/kg ta' soluzzjoni orali bbażati fuq l-iskeda tat-tirazzjoni skond l-età. Doza ta' 20 mg/kg/ġurnata sa 40 mg/kg/ġurnata għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur u doza ta' 25 mg/kg/ġurnata sa 50 mg/kg/ġurnata għal trabi u tfal minn 6 xhur sa inqas minn 4snin t'età, kienu wżati f'dan l-istudju. Id-doza totali ta' kuljum kienet tingħata darbtejn kuljum. Il-kejl primarju ta' effettività kienet ir-rata ta' pazjenti li rrispondew (persentaġġ tal-pazjenti b' ≥ 50 % tnaqqis mill-linja bażi fil-frekwenza tal-medda ta' aċċessjonijiet tat-tip partial onset f'ġurnata) mkejla b' blinded central reader bl'użu ta' vidjo EEG ta' 48 siegħa. L'analizi tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 109 pazjenti li kellhom mill-inqas 24 siegħa ta' vidjo EEG kemm fil-perjodu tal-linja bażi kif ukoll fil-perjodu tal-evalwazzjoni. 43.6 % tal-pazjenti trattati b'levetiracetam u 19.6 % tal-pazjenti fuq placebo kienu kkonsidrati b'ħala li rrispondew. Ir-riżultati kienu konsistenti fil-gruppi tal-età. B'trattament kontinwu fit-tul, 8.6 % tal-pazjenti kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.8 % kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas sena. 35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam b'ħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jieħdu jew

carbamazepine CR 400-1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1000-3000 mg/ġurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimġha skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f'numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' studju li dam 16 il-ġimġha, f'pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f'doża ta' 3000 mg/ġurnata f'żewġ dożi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-ġranet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimġha. B'trattament li jtkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimġha, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f'sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jqumu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f'2 dożi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimġha. B'trattament li jtkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa lineari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadian differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta meħudha bħala mg/ kg piż tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-konċentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' konċentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

Adulti u adolexxenti

Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-ħalq. Wara li jittiehed mill-ħalq jinfirx kwazi kollu (100 %) fil-gisem. Jintlaħqu il-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) 1.3 sigħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittieħdu żewġ doži kuljum. Il-livelli massimi (C_{max}) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %). Levetiracetam jinfirx f'volum li huwa bejn wieħed u ieħor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-gisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejje f'numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-demm. Ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.

Kienu wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wieħed isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-ieħor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma ġewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fixklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1

f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni ħafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindika li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-eżimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabbli li Keppra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 sigħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga'

jigi assorbit mit-*tubules*, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-*tubules* tal-kliwi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tiżdied b'40 % (10 sa 11 il-sieġha). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliwi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titteħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliwi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 sieġha waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b' iżjed minn 50 % minhabba ħsara wkoll fil-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Wara li nġatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30% iżjed minn dik f' adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkunsidrata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f' tfal b' epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li inġataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 sieġha wara d-doża. Żiediet lineari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 sieġhat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)

Wara li nġatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epilettiċi (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wieħed u ieħor sieġha wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetiċi wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mgħaġġel (1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96ml/min/kg).

F' analiżi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'età, il-piż tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher (il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-piż tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-età kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-età sakemm sar neglīgibli ta' madwar 4 snin t'età.

Fiz-żewġ analiżi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm żieda ta' madwar 20% fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta nġatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-eżimi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux fuq l-użu kliniku mehud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effetti tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw reazzjonijiet bħal żieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaħam u żieda fl-enżimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f'dożi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġt studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wiehed miż-żewġt studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' żieda marginali f'varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effetti fuq il-mortalità tal-embriju u ebda żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dożi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità materna sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b'abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameg F1 sa kemm jibdedw jieklu wehedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-animali tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmiem standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Il-kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol-part.hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

L-ebda htigijiet speċjali għal ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' l-aluminju/PVC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminju/PVC li jistgħu jinqasmu f' dozi singoli f' kaxxi tal-kartun li fihom 100 x 1 pillolamiksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fiha 100 mg levetiracetam.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull ml fih 2.7 mg ta' methyl parahydroxybenzoate (E218), 0.3 mg ta' propyl parahydroxybenzoate (E216) u 300 mg ta' maltitol likwidu.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Likwidu ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti u adolexxenti li għandhom minn 16-il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b' epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f' adulti u adolexxenti minn 12 snin b' epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12-il-sena b' Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il-sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taht.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il-sena) u adolexxenti (12 sa 17-il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Id-doża terapewtika tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizzjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-medicina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimghat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. F'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba' ġimghat; f'trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f'trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliwi" hawn taht).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl) fl-adulti u l-adolexxenti li jiżnu 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (sinn)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b' indeboliment fil-kliwi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥ 80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħhar stadji tal-marda tal-kliwi	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾
Jagħmlu d-dijalizi ⁽¹⁾		

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliwi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

IL-CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tigi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (}\dot{\text{cm}}\text{)} \times k_s}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa età ta' sena; ks= 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u f' adolexxenti femminili; ks= 0.7 f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f' pazjenti trabi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza ⁽¹⁾	
		Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Ħafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) (0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijaliżi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum ^{(2) (4)}	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Kepra soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taħt il-250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożagġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli.

⁽²⁾ Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b' levetiracetam.

⁽³⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b' levetiracetam.

⁽⁴⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

⁽⁵⁾ Wara id-dijaliżi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

Pazjenti b' indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara ħafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-kreatinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-kreatinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taħt is-6 snin. Kepra soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f' din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-doži li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew għat-tehdid ta' doži inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemmiha hawn fuq, għandha tintuża Kepra soluzzjoni orali.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepra f' tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma ġietx determinata.

Data mhux disponibbli.

Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b'aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk joghġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Terapija miżjuda fit-trabi minn età ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Id-doża terapewtika tal-bidu hija 10 mg/kg darbtejn kuljum.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda b'10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn għal massimu ta' 30 mg/kg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u t-tolerabbiltà. Tibdil fid-doża ma jistgħux ikunu iżjed min zieda jew tnaqqis ta' 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn. L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha..

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha. Jekk joghġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Dożaġġ rikkmandat għal trabi minn età ta' 6 xhur, tfal u adolexxenti:

Piż	Doża tal-bidu: 10 mg/kg darbtejn kuljum	Doża Massima: 30 mg/kg darbtejn kuljum
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 ml) darbtejn kuljum	180 mg (1.8 ml) darbtejn kuljum
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) darbtejn kuljum	300 mg (3 ml) darbtejn kuljum
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) darbtejn kuljum	450 mg (4.5 ml) darbtejn kuljum
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) darbtejn kuljum	600 mg (6 ml) darbtejn kuljum
25 kg	250 mg darbtejn kuljum	750 mg darbtejn kuljum
Minn 50 kg ⁽²⁾	500 mg darbtejn kuljum	1500 mg darbtejn kuljum

⁽¹⁾ Tfal ta' 25 kg jew inqas għandhom preferabilment jibdew it-trattament b' Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali.

⁽²⁾ Id-dożaġġ fit-tfal u adolexxenti ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal dik fl-adulti.

Terapija miżjuda fi trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur

Id-doża terapewtika tal-bidu hija ta' 7 mg/kg darbtejn kuljum.

Skont ir-respons kliniku u t-tolerabbiltà, id-doża tista' tiżdied b'7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sad-doża rakkomandata ta' 21 mg/kg darbtejn kuljum. Tibdil fid-doża m'għandiex taqbes zieda jew tnaqqis ta' 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn. L-inqas doża effettiva għandha tintuża. It-trabi għandhom jibdew it-trattament b'Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali.

Doži rikkmandati għal trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur:

Piż	Doża tal-bidu: 7 mg/kg darbtejn kuljum	Doża massima: 21 mg/kg darbtejn kuljum
4 kg	28 mg (0.3 ml) darbtejn kuljum	84 mg (0.85 ml) darbtejn kuljum
5 kg	35 mg (0.35 ml) darbtejn kuljum	105 mg (1.05 ml) darbtejn kuljum
7 kg	49 mg (0.5 ml) darbtejn kuljum	147 mg (1.5 ml) darbtejn kuljum

Issibu fi tlett għamliet:

- Flixkun ta' 300 ml b'siringa tal-halq ta' 10 ml (li tagħti sa 1000 mg ta' levetiracetam) b'marka tal-kejl kull 0.25 ml (ekwivalenti għal 25 mg).
Din l-għamla għandha tinkiteb għal tfal t' 4 snin 'l fuq, adolexxenti u adulti.
- Flixkun ta' 150 ml b'siringa tal-halq ta' 5 ml (li tagħti sa 500 mg ta' levetiracetam) b'marka tal-kejl kull 0.1 ml (ekwivalenti għal 10 mg) minn 0.3 ml sa 5 ml u kull 0.25 ml (ekwivalenti għal 25 mg) minn 0.25 ml sa 5 ml.

Sabiex ikun aċċertat l-eżattezza tad-dożaġġ, għat-trabi u tfal żgħar minn 6 xhur sa inqas minn 4 snin, għandha tinkiteb din l-għamla .

- Flixkun ta' 150 ml b'siringa tal-halq ta' 1 ml (li tagħti sa 100 mg ta' levetiracetam) b'marka tal-kejl kull 0.05 ml (ekwivalenti għal 5 mg).

Sabiex ikun aċċertat l-eżattezza tad-dożaġġ, għat-trabi minn età ta' xahar sa inqas minn 6 xhur, għandha tinkiteb din l-għamla .

Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni orali tista' tiġi dilwita f'tazza ilma jew fil-flixkun tat-trabi u tista' tittiehed kemm mal-ikel kif ukoll fuq mingħajr. Wara li jittiehed mill-halq levetiracetam jista' jhalli toġhma morra.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliwi. F'każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rrikmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliwi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliwi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliwi, minn ftit granet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-tehid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rrikmandati f'pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrapportati f'pazjenti trattati b'medicini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-plaċebo ta' medicini ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

Imġieba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġieba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti ttrattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuġġerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk jogħbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' medicini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża ta' levetiracetam u kien riversibbli mat-twaqqif tal-

medicina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatement f'każ ta' aggravar tal-epilessija. Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti trattati b'mod konkomitanti b'medicini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx hjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, m'hemmx magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelligenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wiehed ikollu t-tfal.

Sustanzi mhux attivi

Keppra soluzzjoni orali fih methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate (E216) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jiehdu iż-żmien biex jidhru). Fih ukoll maltitol likwidu; pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intoleranza għal fructose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott medicinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Medicini kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' medicini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemmx ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' medicini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jiehdu sa 60 mg/kg/għurnata ta' levetiracetam. Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolexxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b'levetiracetam li jittiehed mill-halq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jingħataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuġġerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jiehdu medicini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-eżimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-tubules tal-kliwi, f'dożi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dożi iwaqqaf it-tneħħija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-teħid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrappurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġ medicini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levetiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-tehid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol ingħata flimkien ma' levetiracetam mill-ħalq. Għalhekk, macrogol m'għandux jingħata mill-ħalq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

Ikkel u alkohol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet ħarira mnaqqsa. M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkoħol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jingħata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-medicini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attakki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tingħata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi medicini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-medicini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' *data* minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuġġerix zieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. *Data* minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-registru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-*data* mill-pajjiżi Nordiċi u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwiġda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuġġerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kinux esposti għal medicina antiepilettika fl-utru. Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda medicina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa. Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-koncentrazzjoni ta' levetiracetam. Għie osservat tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt it-tielet trimester (sa 60 % tal-koncentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddigh

Levetiracetam jitneħħa fil-ħalib ta' l-omm, għalhekk l-irdigh mhux irrikmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddigh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddigh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f'studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam ghandu effetti żgħar u moderati fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibilmment ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddlu jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nagħas, uġiġħ ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-data hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ppreżentati f'ordni ta' gravità minn hafna għal ftit u il-frekwenza giet mfissra b'dan il-mod: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$).

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopenja, lukopenja	Pansitopenja, newtrogenja, agranuloċitożi	
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (inkluż angjoedima u anafillassi)	
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz	Iponatrimja	

MedDRA SOC	Frekwenzja tal-kategorija				
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità/irrita biltà	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mġieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, attakk ta' paniku ⁽¹⁾ , tibdil fl-emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal-personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Nagħas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġhda	Amneżija, impediment tal-memorja, ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl'attenzjoni	Koreoatetożi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl-ġhajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Uġiġħ fl-addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekrolizi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijaġġa	Rabdomijolozi u żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demm ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</u>				Ħsara akuta fil-kliewi	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ għajja			
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</u>			Korriment		

(1) Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

(2) Każijiet rari hafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

(3) Il-prevalanza hija sinifikament oghla f'pazjenti Gappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Gappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wiċċ, limfadenopatiċi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involviment ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa oghla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankreatopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (fitit ġranet sa fitit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin (60) minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajjiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni hafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilità (komuni hafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni

abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet ohra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-placebo u double-blind b' disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f' tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluż li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-placebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f' imġieba aggressiva kif imkejjel b' mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' hedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' ħasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijaliżi tad-dem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijaliżi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija ohra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi ohrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhem li levetiracetam ma jibdix il-karatteristiċi taċ-ċelloli bażiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreha Ca^{2+} mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carboline. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-grieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati ohra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b' rata li tikkorralata

mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuggerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżeġa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu t'azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakoloġiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti, tfalu trabi minn età ta' xahar b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kiem muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgħa. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doża stabli (12/14 ġimgħa), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kiem muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgħa. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doża fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jkompli fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

F'pazjenti pedjatriċi (t'età ta' xahar sa inqas minn 4 snin), l-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju kkontrollat mill-placebo u double-blind li inkludew 116-il pazjent u kellu tul ta' trattament ta' 5 tjiem. F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew mogħtija dozi ta' kuljum ta' 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg jew 50 mg/kg ta' soluzzjoni orali bbażati fuq l-iskeda tat-titrizzjoni skond l-età. Doża ta' 20 mg/kg/ġurnata sa 40 mg/kg/ġurnata għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur u doża ta' 25 mg/kg/ġurnata sa 50 mg/kg/ġurnata għal trabi u tfal minn 6 xhur sa inqas minn 4snin t'età, kienu wżati f'dan l-istudju. Id-doża totali ta' kuljum kienet tingħata darbtejn kuljum. Il-kejl primarju ta' effettività kienet ir-rata ta' pazjenti li rrispondew (persentaġġ tal-pazjenti b' ≥ 50 % tnaqqis mill-linja bażi fil-frekwenza tal-medda ta' aċċessjonijiet tat-tip partial onset f' ġurnata) mkejla b' blinded central reader bl'użu ta' vidjo EEG ta' 48 siegħa. L'analizi tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 109 pazjenti li kellhom mill-inqas 24 siegħa ta' vidjo EEG kemm fil-perjodu tal-linja bażi kif ukoll fil-perjodu tal-evalwazzjoni. 43.6 % tal-pazjenti trattati b'levetiracetam u 19.6 % tal-pazjenti fuq placebo kienu kkonsidrati b'ħala li rrispondew. Ir-riżultati kienu konsistenti fil-gruppi tal-età. B'trattament kontinwu fit-tul, 8.6 % tal-pazjenti kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.8 % kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas sena. 35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam b'ħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreħa b' mod kontrollat (CR) f' 576

pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħzula biex jiehdu jew carbamazepine CR 400 - 1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1000 - 3000 mg/ġurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimgha skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess ħin setgħu jiġu mwaqqfa f'numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' studju li dam 16 il-ġimgha, f'pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f'doza ta' 3000 mg/ġurnata f'żewġ dozi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-granet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimgha, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f'sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jkunu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f'2 dozi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimgha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa linejari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitnehha mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta meħudha bħala mg/ kg piz tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-koncentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' koncentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

Adulti u adolexxenti

Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-ħalq. Wara li jittiehed mill-ħalq jinfirx kwazi kollu (100 %) fil-gisem. Jintlaħqu il-koncentrazzjonijiet massimi (C_{max}) 1.3 siegħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittieħdu żewġ dożi kuljum. Il-livelli massimi (C_{max}) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %). Levetiracetam jinfirx f'volum li huwa bejn wieħed u ieħor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-gisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied ma jgħinx il-produtt ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejje f'numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. Ucb L057 mhuwex attiv farmakoloġikament.

Kienu wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wieħed isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-ieħor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma ġewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fixklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P₄₅₀ fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. . Levetiracetam ikkawża induzzjoni ħafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindika li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-eżimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabbli li Keppra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 siegħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tnehhija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jigi assorbit mit-tubules, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passagg' attiv mit-tubules tal-kliewi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tiżdied b'40 % (10 sa 11 il-siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliewi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titheħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliewi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b'izjed minn 50 % minhabba ħsara wkoll fil-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Wara li nġatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkonsiderata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f'tfal b'epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-koncentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)

Wara li nġatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epilettiċi (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wieħed u ieħor siegħa wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetiċi wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mgħaġġel (1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96 ml/min/kg).

F'analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'età, il-piż tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher (il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-piż tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-età kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-età sakemm sar neglīgibli ta' madwar 4 snin t'età.

Fiz-żewġt analiżi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm zieda ta' madwar 20 % fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta ngħatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-eżimi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kancer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deħru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deħrux waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal zieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, zieda fil-livell tax-xaħam u zieda fl-eżimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f'dożi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġt studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġt studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' zieda marginali f' varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalità tal-embriju u ebda zieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dożi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità materna sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b' abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żamegħ F1 sa kemm jibdeu jieklu wehdedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-annimali tat-twelid u govanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmim standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Ammonium glycyrrhizate
Glycerol (E422)
Maltitol (E965)
Acesulfame potassium (E950)
Essenza ta' l-gheneb
Ilma purifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara l-ewwel darba li jinfetaħ: 7 xhur

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-flixxun oriġinali sabiex tipproteġi mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ kulur ambra (tip III) ta' 300 ml b'għatu abjad li ma jinfetaħx mit-tfal (polypropylene). Dan issibu ġo kaxxa tal-kartun li fiha wkoll siringa tal-ħalq ta' 10 ml mmarkata bil-kejl (polypropylene, polyethylene), u edepter għas-siringa (polyethylene).

Flixxun tal-ħġieġ kulur ambra (tip III) ta' 150 ml b'għatu abjad li ma jinfetaħx mit-tfal (polypropylene). Dan issibu ġo kaxxa tal-kartun li fiha wkoll siringa tal-ħalq ta' 5 ml mmarkata bil-kejl (polypropylene, polyethylene), u edepter għas-siringa (polyethylene).

Flixxun tal-ħġieġ kulur ambra (tip III) ta' 150 ml b'għatu abjad li ma jinfetaħx mit-tfal (polypropylene). Dan issibu ġo kaxxa tal-kartun li fiha wkoll siringa tal-ħalq ta' 1 ml mmarkata bil-kejl (polypropylene, polyethylene), u edepter għas-siringa (polyethylene).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000

Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fiha 100 mg ta' levetiracetam.

Kull vjala ta' 5 ml fiha 500 mg ta' levetiracetam.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull vjala fiha 19 mg ta' sodju.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Konċentrat ċar, bla kulur

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti u adolexxenti li għandhom minn 16 il-sena li għadhom kif ġew djanjostikati b' epilessija.

Keppra huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin b'epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijoklonika adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-zgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b' Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

Il-konċentrat Keppra huwa alternattiva għal pazjenti li temporanjament ma' jistgħux jiehdu mediċina mill-ħalq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

It-terapija b'Keppra tista tinbeda kemm b'amministrazzjoni ta' ġol-vini jew orali.

Konverżjoni lejn jew minn amministrazzjoni orali lejn amministrazzjoni ta' ġol-vini tista ssir direttament mingħajr titrazzjoni. Id-doża totali ta' kuljum u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandha tiġi miżmuma.

Aċċessjonijiet tat-tip parzjali

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taht.

L-indikazzjonijiet kollha

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17 il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġurnata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-mediċina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' 4 snin

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġ ibbażati fuq il-piż.

Tul tat-trattament

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' levetiracetam minn ġol-vina għal perjodi itwal minn 4 ijiem.

Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. f'adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat; f'tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (65 sena u fuqhom)

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliwi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliwi" hawn taht).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliwi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taht biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-krejinina (CL_{cr}) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' krejinina fis-serum (mg/dl), għal adulti u adolexxenti li jiżnu 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (snin)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' krejinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad, CL_{cr} huwa aġġustat għall-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taht:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b'indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-krejinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
Normali	≥ 80	500 sa 1500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi li jagħmlu d-dijalizi ⁽¹⁾	-	500 to 1000 mg darba kuljum ⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 750 mg hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' levetiracetam għandha tigi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Il-CL_{cr} f' ml/min/1.73 m² tista' tigi kkalkulata mill-livell ta' krejinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar u tfal, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (cm)} \times k_s}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

k_s = 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u f' adolexxenti femminili; k_s = 0.7 f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f'pazjenti tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-krejinina (ml/min/1.73 m ²)	Doża u frekwenza
		Tfal minn 4 snin u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi li jagħmlu d-dijalizi	--	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

⁽²⁾ Wara id-dijalizi, hija rrikmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara hafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-krejinina tista' tahbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-krejinina tkun < 60 ml/min/1.73 m², għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Monoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Keppra f' tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Data mhux disponibbli.

*Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b'aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.**

Terapija miżjuda fit-tfal ta' 4 sa 11-il sena u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg

Id-doża terapewtika tal-bidu hija 10 mg/kg darbtejn kuljum.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 30 mg/kg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond ir-rispons kliniku u t-tolerabbiltà. Tibdil fid-doża ma jistgħux ikunu iżjed min żieda jew tnaqqis ta' 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn. L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed għall-indikazzjonijiet kollha.*

Dożaġġ rikkmandat għat-tfal u adolexxenti:

Piż	Doża tal-bidu: 10 mg/kg darbtejn kuljum	Doża Massima: 30 mg/kg darbtejn kuljum
15 kg ⁽¹⁾	150 mg darbtejn kuljum	450 mg darbtejn kuljum
20 kg ⁽¹⁾	200 mg darbtejn kuljum	600 mg darbtejn kuljum
25 kg	250 mg darbtejn kuljum	750 mg darbtejn kuljum
Minn 50 kg ⁽²⁾	500 mg darbtejn kuljum	1500 mg darbtejn kuljum

⁽¹⁾ Tfal ta' 25 kg jew inqas għandhom preferabilment jibdew it-trattament b' Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali.

⁽²⁾ Id-dożaġġ fit-tfal u adolexxenti ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal dik fl-adulti.

Terapija miżjuda fi trabi u tfal ta' inqas minn età ta' 4snin

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Keppra fi trabi u tfal ta' inqas minn età ta' 4snin, ma ġietx stabbilita.

Data disponibbli fil-preżent huma deskritti f'sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2 iżda ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet fuq pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-konċentrat Keppra huwa għall-użu minn ġol-vina biss u d-doża rikkmandata trid tiġi dilwita f' mill-inqas 100 ml ta' dilwent kompattibli u tingħata b'infużjoni minn ġol-vina fuq medda ta' 15 il-minuta (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliwi. F'każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rikkmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliwi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

Ħsara akuta fil-kliwi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliwi, minn ftit ġranet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-teħid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rikkmandati f'pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrappurtati f'pazjenti trattati b' medicini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-placebo ta' medicini ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jiehdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

Imġiba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġiba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti ttrattati b'levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuggerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' medicini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża ta' levetiracetam u kien reversibbli mat-twaqqif tal-medicina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatament f'każ ta' aggravar tal-epilessija.

Pereżempju, ġew irrappurtati nuqqas ta' effikaċja jew aggravar tal-aċċessjonijiet f'pazjenti b'epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet tas-subunità ta' alfa 8 tal-kanal tas-sodium dipendenti mill-vultaġġ (SCN8A).

Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b'medicini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'data li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumix magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelliġenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wiehed ikollu t-tfal.

Sustanzi mhux attivi

Din il-medicina fiha 2.5 mmol (jew 57 mg) ta' sodju f'doża singola massima (0.8 mmol (jew 19 mg) kull vjala), ekwivalenti għal 2.85% tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodju li għandu jittiehed kuljum minn adult. Dan għandu jitqies minn pazjenti fuq dieta nieqsa mis-sodju.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Medicini kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' medicini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine,

valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bhal fl-adulti, m'hemm ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' medicini ohra f' pazjenti pedjatriki li jiehdu sa 60 mg/kg/gurnata ta' levetiracetam. Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolesxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b' levetiracetam li jittiehed mill-halq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jinghataw fl-istess hin. Izda, id-data tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f'tfal li jiehdu medicini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-enzimi. M'hemmx bzonn agġustament tad-doża.

Probenecid

Gie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' certi sustanzi għal got-tubules tal-kliwi, f'dozi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'ghandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dozi iwaqqaf it-tnehhija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

Methotrexate

It-tehid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas clearance ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / prolongament ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġt medicini flimkien.

Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi ohra

Levetiracetam 1000 mg me kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinyl-estradiol u levonorgestrel); parametric endokrinarij (luteinizing hormone u progesterone). ma kienux mibdul. Levetiracetam 2000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; ma kienux mibdul il-prothrombin times. Ma kien hemmx tibdil fil-farmakokinetika ta' levetiracetam meta ittiehed flimkien ma' digoxin, kontraċettivi orali u warfarin.

Alkohol

M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkohol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jinghata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bhal fil-każ tal-medicini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attacki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwiġda. Għandha tinghata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi medicini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b'monoterapija, skont liema-medicini kontra l-epilessija huma assoċjati.

Tqala

Ammont kbir ta' data minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1800, li fosthom f'iktar minn 1500, l-esponiment sehh matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. Data minn żewġ studji ta' osservazzjoni tar-reġistru bbażat fuq il-popolazzjoni mwettqa, fil-biċċa l-kbira, fl-istess sett tad-data mill-pajjiżi Nordici u li jinkludu iktar minn 1 000 tifel u tifla mwiġda lil nisa b'epilessija li kienu esposti qabel it-twelid għal monoterapija b'levetiracetam ma tissuggerix riskju ikbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu jew diżabilità intellettuali meta mqabbla ma' tfal imwiġda lil nisa b'epilessija li ma kinux esposti għal medicina antiepilettika fl-utru. Iż-żmien medju ta' segwitu tat-tfal fil-grupp ta' levetiracetam kien iqsar milli fil-grupp ta' tfal mhux esposti għall-ebda medicina antiepilettika (eż. 4.4 snin vs 6.8 snin f'wieħed mill-istudji).

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa.

Tibdil fiżjologiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Gie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt it-tielet trimester (sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

Treddiġh

Levetiracetam jitneħħa fil-halib ta' l-omm, għalhekk l-irdiġh mhux irrikkmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddiġh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddiġh huwa importanti.

Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f'studji fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli *data* klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq u thaddem magni. Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibilmint ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddlu jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nagħas, uġiġh ta' ras, għajja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analiżi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-placebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-*data* hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ladarba kien hemm esponiment limitat għal Keppra fl-użu għal ġol-vina u ladarba l-formulazzjonijiet orali u għal ġol-vina huma bijoekwivalenti, l-informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Keppra għal ġol-vina se tafda fuq Keppra għal użu orali.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ppreżentati f'ordni ta' gravità minn hafna għal ftit u il-frekwenza giet mfissra b'dan il-mod: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100); rari (≥1/10000 sa <1/1000) u rari hafna (<1/10000).

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>	<u>Rari hafna</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringit e			Infezzjoni	
<u>Disturbi tad- demm u tas- sistema limfatika</u>			Trombositopinja, lukopinja	Pansitopenja newtropenja, agranuloċitiżi	
<u>Disturbi fis- sistema immuni</u>				Reazzjoni għall- medicina b' esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) ⁽¹⁾ , Ipersensittività (inkluż angjoedima u anafillassi)	
<u>Disturbi fil- metaboliżmu u n- nutrizzjoni</u>		Anoreksija	Tnaqqis fil-piz , żieda fil-piz	Iponatrimja	
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilità/ aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità/irritabilità	Attenta ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju, mard psikotiċi, mgieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, attakk ta' paniku ⁽¹⁾ , tibdil fl- emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitazzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal- personalità, ħsibijiet abnormali, delirju	Disturb ossessiv kompulsiv ⁽²⁾
<u>Disturbi fis- sistema nervuża</u>	Nagħas, uġiġħ ta' ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġhda	Amneżija, impediment tal- memorja, ko- ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl' attenzjoni	Koreoatetożi, diskinesija, iperkinesija, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravati, Sindrome malinn newrolettiku ⁽³⁾	
<u>Disturbi fl- għajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra		
<u>Disturbi fil- widnejn u fis- sistema labirintika</u>		Vertigo			
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal- elettrokardjogramma	
<u>Disturbi respiratorji toraciċi u medjastinali</u>		Sogħla			
<u>Disturbi gastro- intestinali</u>		Uġiġħ fl- addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite	
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite	

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijaġġa	Rabdomijoloži u żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demm ⁽³⁾	
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</u>				Ħsara akuta fil-kliewi	
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ghajja			
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</u>			Korriment		

⁽¹⁾ Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

⁽²⁾ Każijiet rari ħafna ta' żvilupp ta' disturbi ossessivi-kompulsivi (OCD, obsessive-compulsive disorders) f'pazjenti bi storja medika sottostanti ta' OCD jew disturbi psikjatriċi ġew osservati fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⁽³⁾ Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi (magħrufa wkoll bħala Reazzjoni għall-Medicina b'Esinofilja u Sintomi Sistemici, DRESS) ġew irrappurtati f'każijiet rari f'pazjenti ttrattati b'levetiracetam. Il-manifestazzjonijiet kliniċi jistgħu jiżviluppaw ġimagħtejn sa 8 ġimghat wara l-bidu tat-trattament. Dawn ir-reazzjonijiet huma ta' espressjoni varja, iżda tipikament jidhru b'deni, raxx, edema tal-wieċ, limfadenopatiċi, anormalitajiet ematoloġiċi u jistgħu jkunu assoċjati mal-involviment ta' sistemi tal-organi differenti, l-aktar il-fwied. Jekk tiġi suspettata reazzjoni ta' sensittività eċċessiva f'bosta organi, levetiracetam għandu jitwaqqaf.

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (ftit granet sa ftit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn età ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' età ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b'levetiracetam f'studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b'levetiracetam f'studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajiet pedjatriċi, din id-data kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurtà godda għal levetiracetam fi trabi b'epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi f'studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'età ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni ħafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali. F'trabi u tfal t'età minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilità (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurtà totali.

Studju ta' sigurtà fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b'disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'età b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluz li Keppra ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b'mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Keppra, ġew osservati effetti ta' hedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta' α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdix il-karatteristiċi taċ-ċelloli baġi u n-newrotrasmissjoni normali.

Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta' Ca^{2+} intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta' Ca^{2+} tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreha Ca^{2+} mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f'kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u β -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżeġa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżeġa u exositożi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati ohra juru affinità li jehlu mal-proteina tal-bużżeġa tas-sinapsi 2A b'rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuggerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżeġa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu ta' azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakologiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

Effikaċja klinika u sigurtà

Terapija mizjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin b'epilessija.

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgħa. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b'doża stabli (12/14 ġimgħa), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgħa. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doża fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jikompla fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

L-effikaċja ta' levetiracetam b'ħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b'mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jieħdu jew

carbamazepine CR 400 - 1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1000 - 3000 mg/ġurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimġha skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar (56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f'numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' studju li dam 16 il-ġimġha, f' pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f'doża ta' 3000 mg/ġurnata f'żewġ dożi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-ġranet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimġha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f'adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimġha, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f'sindromi (epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b'aċċessjonijiet Grand Mal meta jkunu). F'dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f'2 dożi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimġha. B'trattament li jitkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-profil farmakokinetiku ġie muri wara l-użu mill-ħalq. Doża waħda ta' 1500 mg ta' levetiracetam miżjud b' 100 ml ta' dilwent kompatibbli u li jittiehed b'infużjoni minn ġol-vina f' 15 il-minuta hija bijoekwivalenti għal 1500 mg ta' levetiracetam li tittiehed mill-ħalq, u li tingħata bħala tlett pilloli ta' 500 mg.

Kienu evalwati, it-teħid minn ġol-vina ta' doži sa 4000 mg miżjudin b' 100 ml ta' 0.9 % sodium chloride b'infużjoni f' 15 il-minuta u doži sa 2500 mg miżjudin b' 100 ml ta' 0.9 % sodium chloride b'infużjoni f' 5 minuti. Il-profil farmakokinetiku u ta' sigurtà ma wrew ebda problemi ta' sigurtà.

Levetiracetam għandu solubilità u permejabbiltà għolja. Il-profil farmakokinetiku huwa linejari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Il-profil farmakokinetiku li huwa indipendenti mill-hin kien ikkonfermat wkoll wara infużjoni minn ġol-vina ta' 1500 mg għal 4 ijiem b' doża darbtejn kuljum. Xejn ma juri li hemm xi varjabbiltà rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu

ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Adulti u adolexxenti

Distribuzzjoni

L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) osservati f' 17 il-pazjent wara doża waħda ta' 1500 mg li ittieded b'infużjoni minn ġol-vina f' 15 il-minuta kienet ta' $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (il-medja aritmatika $\pm$ standard deviation).

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %).

Levetiracetam jinfirx f'volum li huwa bejn wiehded u iehor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-ġisem.

Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idrolizi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P_{450} fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idrolizi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejjejjel f'numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. Ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.

Kienet wkoll identifikata żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wiehded isir permezz ta' l-idrolizi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-iehor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma ġewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

In vitro, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fixklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P_{450} fil-fwied (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase. Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1.

f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni hafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindikaw li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enzimi *in vivo*. Għalhekk hija improbabli li Keppra ma jaqbilx ma' sustanzi oħra b' mod klinikament sinifikanti, u *vice versa*.

Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7 ± 1 sigħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jiġi

assorbit mit-*tubules*, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-*tubules* tal-kliwi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demm tiżdied b'40 % (10 sa 11 - il siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rikkmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliwi, id-doża ta' Keppra tkun maħduma fuq ir-rata li biha titteħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliwi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliwi, il-half life ta' levetiracetam fid-demm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 siegħa fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b'izjed minn 50 % minhabba ħsara wkoll fil-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal (4 sa 12-il sena)

Il-farmakokinetika f' pazjenti pedjatriki ma kienx investigat wara l-użu minn ġol-vina. Imma bbażat fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' levetiracetam, il-farmakokinetika fl-adulti wara li jingħata minn ġol-vina u l-farmakokinetika fit-tfal wara amministrazzjoni orali, l-esponiment (AUC) ta' levetiracetam huwa mistenni li jkun l-istess fil-pazjenti pedjatriki ta' età minn 4 sa 12 snin wara li jittiehed minn ġol-vina u minn ġol-ħalq.

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet ta' 6.0 siegħa. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkonsiderata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f' tfal b'epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħa. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal żieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaħam u żieda fl-enżimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili jew abbiltà riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f' dozi sa 1800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġt studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1200 u 3600 mg/kg/ġurnata. B' 3600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġt studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piz tal-fetu marbut ma' żieda marginali f' varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalità tal-embriju u ebda żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal (x12 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u 1200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew dozi ta' 200, 600, 800, 1200 u 1800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċità maternal sostanzjali u tnaqqis fil-piz tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b' abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b' dozi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameġ F1 sa kemm jibdeu jieklu wehdedhom (x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

Studji fl-annimali tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmim standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b' dozi sa 1800 mg/kg/ġurnata (x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali ma' jistax jiġi dilwit ma' prodotti oħra mediċinali għajr dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jiġi jilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, l-użu waqt li jinħażen u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma r-risponsabilità ta' min qed juża l-mediċina. Dan m'għandux ikun iżjed minn 24 siegħa f' 2 sa 8°C, sakemm ma ġiex dilwit f' post b' kundizzjonijiet mhux settiċi ikkontrollati u kkonfermati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal ħażna. Għal sruzzjonijiet speċjali dwar il-ħażna tal-prodott mediċinali dilwit ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Vjala tal-ħġieg (tip I) ta' 5 ml magħluqa b'għatu tal-gomma bromobutyl griż li mhux miksi u ssiġillata b'tap li jinqala' tal-aluminjum /polypropylene. Kull kaxxa tal-kartun fiha 10 vjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ara iskeda 1 għall-preparazzjoni rikkmandata kif ukoll il-metodu rikmandat ta' kif jingħata l-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infuzzjoni Keppra biex tilhaq doża totali ta' 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg kuljum, f'żewġ dożi separati.

Skeda 1. L-metodu ta' preparazzjoni u ta' kif jingħata rikkmandat bil-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infuzzjoni Keppra

Doża	Volum li jingħibed	Volum ta' dilwent	Hin tal-infuzzjoni	Frekwenza ta' kif jingħata	Doża totali ta' kuljum
250 mg	2.5 ml (nofs vjala ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	500 mg/ġurnata
500 mg	5 ml (vjala waħda ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	1000 mg/ ġurnata
1000 mg	10 ml (żewġ vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	2000 mg/ ġurnata
1500 mg	15 ml (tlett vjali ta' 5ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	3000 mg/ ġurnata

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-użu ta' darba. Xi soluzzjoni li ma tintużax trid tintrema.

Il-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infuzzjoni Keppra instab li kien fiżikament kompattibli u kimikament stabli għal mill-inqas 24 siegħa meta mhallat ma' dawn id-dilwenti u meta maħżuna f' basktijiet tal-PVC f'temperatura ta' l-ambjent kontrollata ta' 15- 25 °C.

Dilwenti:

- soluzzjoni għall-injezzjoni sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)
- soluzzjoni għall-injezzjoni Lactated Ringer
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Dextrose 50 mg/ml (5%)

Prodott mediċinali li fih il-frak jew li tilef il-kulur m'għandux jintuża.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/033

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Settembru 2000

Data tal-aħħar tiġdid: 20 Awissu 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U> MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pilloli miksija b'rita

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belġju	jew	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italy
--	-----	---

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belġju	jew	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italja
--	-----	--

Soluzzjoni orali

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Franza	jew	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belġju
--	-----	--

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljat fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa ta' 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 250 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/001 20 pillola
EU/1/00/146/002 30 pillola
EU/1/00/146/003 50 pillola
EU/1/00/146/004 60 pillola
EU/1/00/146/005 100 pillola
EU/1/00/146/034 100 x 1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 250 mg
Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż Braille hija aċċettata 100 x 1 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa ta' 200 (2 x 100) bil-blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 250 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu, 200 (2 pakketti ta' 100) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/00/146/029 200 *pillola (2 pakketti ta' 100)*

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal kaxxa ta' 200 (2 x 100) pillola minghajr blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 250 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Aluminjum/ folja tal-PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 250 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 500 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
100 x1 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/006 10 pillola
EU/1/00/146/007 20 pillola
EU/1/00/146/008 30 pillola
EU/1/00/146/009 50 pillola
EU/1/00/146/010 60 pillola
EU/1/00/146/011 100 pillola
EU/1/00/146/012 120 pillola
EU/1/00/146/035 100 x 1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 500 mg
Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz Braille hija aċċettata 100 x 1 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa ta' 200 (2 x 100) bil-blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 500 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 200 (żewġ pakketti ta' 100) pilloli miksija b' rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/00/146/013 200 *pillola (2 pakketti ta' 100)*

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal kaxxa ta' 200 (2 x 100) pillola minghajr blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 500 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita
Part minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Aluminjum/ folja tal-PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 500 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA ta' 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 750 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E 110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
80 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
100 x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/014 20 pillola
EU/1/00/146/015 30 pillola
EU/1/00/146/016 50 pillola
EU/1/00/146/017 60 pillola
EU/1/00/146/018 80 pillola
EU/1/00/146/019 100 pillola
EU/1/00/146/036 100 x1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 750 mg
Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz Braille hija aċċettata 100 x 1 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa ta' 200 (2 x 100) bil-blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 750 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E 110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/00/146/028 200 *pillola (2 pakketti ta' 100)*

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 750 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal kaxxa ta' 200 (2 x 100) pillola minghajr blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 750 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E 110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 750 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Aluminjum/ folja tal-PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 750 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Keppra 1000 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
100 pillola x1 miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-halq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/020 10 pillola
EU/1/00/146/021 20 pillola
EU/1/00/146/022 30 pillola
EU/1/00/146/023 50 pillola
EU/1/00/146/024 60 pillola
EU/1/00/146/025 100 pillola
EU/1/00/146/037 100 x1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 1000 mg
Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż Braille hija aċċettata 100 x 1 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa ta' 200 (2 x 100) pillola bil-blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 1000 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 200 (2 pakketti ta' 100) pilloli miksija b' rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/026 200 *pillola (2 pakketti ta' 100)*

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal kaxxa ta' 200 (2 x 100) pillola minghajr blue box

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 1000 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita
Part minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Aluminjum/ folja tal-PVC

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 1000 mg pilloli miksija b' rita
Levetiracetam

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB logo

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixxun ta' 300 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali
Levetiracetam
Għal adulti u tfal ta' 4 snin 'l fuq.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih E216, E218 u maltitol likwidu.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 ml soluzzjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq
Uża biss is-siringa ta' 10ml inkluża fil-pakkett

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Tużax wara 7 xhur wara li l-ewwel tiftaħ il-flixxun.
Data ta' ftuħ għall-pakkett ta' barra biss

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun originali sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/027

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 100 mg/ml *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixxun ta' 150 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali
Levetiracetam
Għal tfal ta' 6 xhur sa inqas minn 4 snin.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih E216, E218 u maltitol likwidu.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

150 ml soluzzjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq
Uża biss is-siringa ta' 5 ml inkluża fil-pakkett.
SIRINGA ĠDIDA

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Tużax wara 7 xhur wara li l-ewwel tiftaħ il-flixxun.
Data ta' ftuħ għall-pakkett ta' barra biss

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun originali sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/031

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 100 mg/ml *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixkun ta' 150 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali
Levetiracetam
Għal tfal ta' xahar sa inqas minn 6 xhur.

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih E216, E218 u maltitol likwidu.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

150 ml soluzzjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq
Uża biss is-siringa ta' 1 ml inkluża fil-pakkett.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Tużax wara 7 xhur wara li l-ewwel tiftaħ il-flixkun.
Data ta' ftuħ għall-pakkett ta' barra biss

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun originali sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/032

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

keppra 100 mg/ml *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. *ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss*

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

ghall-kaxxa tal-kartun ta' barra biss

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA ta' 10 vjali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Keppra 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Levetiracetam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Vjala waħda fiha 500 mg /5 ml levetiracetam.
Kull ml fih 100 mg levetiracetam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi jinkludu sodium acetate, glacial acetic acid, sodiun chloride, ilma għall-injezzjoni
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

500 mg/ 5 ml

10 vjali ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed minn ġol-vina

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża immedjatement wara li jiġi dilwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussell
Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/146/033 (*għatu mhux miksi*)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

vjala ta' 5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Keppra 100 mg/ml konċentrat sterili
Levetiracetam
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA SKADENZA

EXP
Uża immedjatement wara li jiġi dilwit.

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

500 mg/5ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Keppra 250 mg pilloli miksija b'rita

Keppra 500 mg pilloli miksija b'rita

Keppra 750 mg pilloli miksija b'rita

Keppra 1000 mg pilloli miksija b'rita

Levetiracetam

Aqra dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/tifla tibdew tiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Keppra
3. Kif għandek tiehu Keppra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Keppra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża

Levetiracetam hija medicina għal kontra l-epilessija (użata biex tittratta l-aċċessjonijiet f-epilessija).

Keppra huwa wżat:

- waħdu f'adulti u adolexxenti minn 16 il-sena b'epilessija li għadha kif għet iddijanostikata, fit-trattament ta' ċertu forma ta' epilessija. L-epilessija hija kundizzjoni fejn il-pazjent ikollu aċċessjonijiet ripetuti. Levetiracetam huwa użat għat-tip ta' epilessija fejn fil-bidu l-aċċessjonijiet jaffettwaw naha waħda biss tal-moħħ imma jista wara dak iż-żmien jestendi għal erjas ikbar fiż-żewġ naħiet tal-moħħ (aċċessjoni partial onset kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja). Levetiracetam ingħata lilek mit-tabib sabiex inaqqas in-numru ta' aċċessjonijiet.
- biex jiżied ma' medicini oħra ta' kontra l-epilessija fit-trattament ta':
 - aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar.
 - aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi (skossi qosra, bħal xokk f'muskolu jew grupp ta' muskoli) f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
 - aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic (aċċessjonijiet maġġuri, inkluz telf ta' koxjenza) f'adulti u adolexxenti 12 il-sena b'epilessija idjopatika.ġeneralizzata (it-tip ta' epilessija li hi maħsuba li għandha kawża ġenetika).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Keppra

Tiehux Keppra

- jekk inti allergiku għal levetiracetam, derivattivi ta' pyrrolidone jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Keppra

- Jekk int tbat i minn problemi fil-kliwi, oqghod fuq li jghidlek it-tabib. Dan/din jista' jiddeċiedi li jbidillek id-doża.
- Jekk tinnota li it-tifel/tifla tieghek qed tikber iżjed bil-mod jew żvillup tal-puberta' mhux mistenni, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tieghek.
- Numru żgħir ta' nies fuq trattament b'mediċini ta' kontra l-epilessija bħal Keppra kellhom ħsibijiet li jwegġġu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk għandek xi sintomi ta' depressjoni u/jew ħsibijiet ta' suwiċidju, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tieghek.
- Jekk għandek storja fil-familja jew storja medika ta' ritmu tal-qalb irregolari (li jidher fuq elettrokardjogramma), jew jekk għandek marda u/jew tiehu trattament li jagħmlek suxxettibbli għal irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb jew żbilanċi fil-melħ.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jiggrava jew idum iktar minn ftit jiem:

- Ħsibijiet anormali, thossok irritabbli jew tirreagixxi b'mod aktar aggressiv milli normalment tagħmel, jew jekk int jew il-familja u l-ħbieb tieghek tindunaw b'bidliet importanti fil-burdata jew fl-imġiba.
- Aggravar tal-epilessija:
F'każijiet rari, l-aċċessjonijiet tieghek jistgħu jmorru għall-aġar jew isehħu aktar ta' spiss, l-aktar matul l-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża.
F'forma rari ħafna ta' epilessija li tfeġġ kmieni (epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet ta' SCN8A) li tikkawża diversi tipi ta' aċċessjonijiet u telf ta' ħiliet tista' tinnota li l-aċċessjonijiet jibqgħu preżenti jew qed imorru għall-aġar waqt it-trattament tieghek.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi godda waqt li tiehu Keppra, ara tabib mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

- Keppra mhux indikat biex jintuża waħdu (monterapija) fit-tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena.

Mediċini ohra u Keppra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, haċt dan l-aħħar jew jista' jkun li ser tiehu xi mediċini ohra.

Tieħux macrogol (mediċina li tintuża bħala lassativ) għal siegħa qabel u siegħa wara li tiehu levetiracetam għaliex dan jista' jirriżulta f' telf tal-effett tiegħu.

Tqala u treddigh

Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tieghek għal parir, jekk inti tqila jew qed tradda', taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, qabel tiehu din il-mediċina. Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, biss jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa t-tabib tieghek jikkunsidra li hemm bżonn għalih.

M'għandekx twaqqaf it-trattament tieghek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tieghek. Riskju li jista' jkun hemm xi diffetti għat-tarbija ġol-guf ma jistax jiġi kompliment eskluż. Żewġ studji ma jissuggerux riskju ikbar ta' awtizmu jew diżabbiltà intellettuali fi tfal imwiela lil ommijiet ittrattati b'levetiracetam matul it-tqala. Madankollu, id-data disponibbli rigward l-impatt ta' levetiracetam fuq l-iżvilupp newroloġiku fit-tfal hija limitata.

Mhux irrikkmandat t-treddigh waqt it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għaliex Keppra jista' jheddle, jista' jkollu effett fuq l-hila tieghek li ssuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni,. Dan jista' jiġri l-iżjed fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża. M'għandekx issuq jew tuża magni sakemm ma jiġi stabbilit li ma jaffettwax il-hila tieghek li tagħmel dawn l-attivitajiet.

Keppra 750 mg pilloli fihom Sunset Yellow FCF (E110).

Sunset Yellow FCF (E110) sustanza li tgħati l-kulur tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Keppra filh is-sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, iġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodju'.

3. Kif għandek tiegħu Keppra

Għandek dejjemn tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tiegħu n-numru ta' pilloli skond l-istruzzjonijiet tat-tabib.

Keppra għandu jittiehed darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, madwar fl-istess hin kuljum.

Terapija Miżjuda u monoterapija (mill-età ta' 16-il sena)

- **Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew aktar:**
Doża rakkomandata: bejn 1000 mg u 3000 mg kuljum.
Meta l-ewwel tibda tiegħu Keppra, it-tabib tiegħek ser jiktiblek **doża aktar baxxa** matul il-ġimagħtejn qabel ma jibdix fuq l-iżjed doża baxxa ta' kuljum.
Eżempju: jekk id-doża ta' kuljum tiegħek hija maħsuba li tkun 1000 mg, id-doża tal-bidu mnaqqsa tiegħek hija pillola 1 ta' 250 mg filgħodu u pillola 1 ta' 250 mg filgħaxija, u d-doża se tiżdied bil-mod biex tilhaq 1000mg kuljum wara ġimagħtejn.
- **Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew anqas:**
It-tabib tiegħek ser jiktiblek l-aktar forma farmaċewtika xierqa ta' Keppra skont il-piż u d-doża.
- **Doża fit-trabi (xahar sa 23 xahar) u tfal (2 sa 11-il sena) li jiżnu anqas minn 50 kg:**
It-tabib tiegħek ser jiktiblek l-aktar forma farmaċewtika xierqa ta' Keppra skont l-età, il-piż u d-doża.

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali hija l-għamla l-iżjed adatta għal trabi u tfal taħt l-età ta' 6 snin u fit-tfal u adolexxenti (minn 6 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50kg u meta bil-pilloli ma' jistax ikollok dożaġġ eżatt.

Kif jittiehed

Ibla il-pilloli Keppra ma' ammont xieraq ta' likwidu (ez.tazza ilma). Tista' tiegħu Keppra kemm mal-ikel kif ukoll minghajr. Wara li jittiehed mill-halq levetiracetam jista' jhalli toghma morra.

Kemm għandu jdum it-trattament

- Keppra huwa wżat bħala trattament għal marda kronika. Trid tibqa' tiegħu Keppra sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Twaqqa'x it-trattament jekk ma jgħidlekx it-tabib għax dan jista' jzidlek l-aċċessjonijiet.

Jekk tiegħu Keppra aktar milli suppost

Effetti mhux mixtieqa li possibilmint ikun hemm wara li jitteihed iżjed Keppra milli suppost huma: nġhas, aġitazzjoni, aggressjoni, nuqqas ta' vigiżanza, inhibizzjoni ta' nifs u koma.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk ħadt iżjed Keppra milli jmissek. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar trattament possibli għat-trattament tal-overdose.

Jekk tinsa tiegħu Keppra

Għarraf it-tabib tiegħek jekk insejt tiegħu doża waħda jew iżjed.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal xi pillola li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiehu Keppra

Jekk tkun ser twaqqaf it-trattament, għandek tnaqqas Keppra bil-mod biex ma jkunx hemm żieda fl-aċċessjonijiet. Jekk it-tabib jiddeċidi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Keppra, huwa/hija jgħidlek kif għandek tnaqqas il-pilloli bil-mod.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jew mur l-eqreb departiment tal-emergenza, jekk inti thoss:

- Debbolizza, thossok rasek qed iddur bik jew stordut jew ikollok diffikultà tiehu nifs, għaliex dawn jistgħu ikunu sinjali ta' reazzjoni allergika (anafilletika) serja
- Nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien u ġerżuma (edima ta' Quincke)
- Sintomi bħal ta' rih u raxx fuq il-wiċċ segwit minn raxx mifruż b'temperatura għolja, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied murija f' testijiet tad-demmi u żieda f' tip ta' ċellola tad-demmi bajda (esinofilja), tkabbir fin-nodi limfatiċi u l-involvement ta' organi oħra tal-ġisem (Reazzjoni tad-Droga b' Esinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]).
- Sintomi bħal volum tal-awrina baxx, għajja, dardir, rimettar, konfużjoni u nefha fir-riglejn, għekiesi jew fis-saqajn, għax dan jista' jkun sinjal ta' tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliwi
- Raxx fil-ġilda li tista' tiffurma b'żieqa u li tkun tidher qisha marki tal-mira żgħar (tikka skura ċentrali mdawwra b'erja iżjed ċara, b' ċirku skur max-xifer) (*eritema multiforme*)
- Raxx mifruż bil-b'żieqa u ġilda titqaxxar, partikularment madwar il-halq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*)
- Raxx iżjed severa li tikkawża t-tqaxxir tal-ġilda f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekrozi tossika epidermali*)
- Sinjali ta' tibdil serju mentali jew jekk xi hadd madwarek jinnota sinjali ta' konfużjoni, nagħas, amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), aġir abnormali jew xi sinjali newroloġiċi oħrajn inkuż movimenti involontarji jew mhux ikkontrollati. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' enċefalopatija.

L-iżjed effetti mhux mixtieqa rrappurtati huma nażofaringite, nagħas, uġiġħ ta' ras, għajja u sturdament. Fil-bidu tat-trattament jew meta tiżdied id-doża, effetti mhux mixtieqa bħal nagħas, għajja u sturdament jistgħu jkunu iżjed komuni. Dawn l-effetti għandhom iżda jonqsu maż-żmien.

Komuni hafna: jista' jaffettwa iżjed minn wiehed minn 10 persuni

- nażofaringite;
- nagħas, uġiġħ ta' ras.

Komuni: jista' jaffettwa sa 1 f' 10 persuna

- anoressija (telf t'aptit);
- depressjoni, ostilità jew aggressjoni, anzjetà, insomnija, nervożità jew irritabilità;
- aċċessjonijiet, mard tal-bilanċ (mard tal-ekwilibru), sturdament (sensazzjoni ta' ċaqliq), telqa- (nuqqas ta' enerġija u entużjażmu), roġħda (tirtogħod mingħajr ma trid);
- vertigo (sensazzjoni li kollox idur bik);
- sogħla;
- uġiġħ fl-addomenu, dijareja, dispepsja (indigestjoni), rimettar, dardir;
- raxx;
- astenja/għajja.

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa 1 f' 100 persuna

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets fid-demmm, tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-demmm;
- tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz;
- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju, mgieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, konfużjoni, attakk ta' paniku, instabilità emozzjonali/tibdil fil-burdati, agitazzjoni;
- amneżija (telf ta' memorja), impediment tal- memorja (tinsa), ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja (impediment fil-movimenti ko-ordinati), paraesteżja (tingiż), disturbi fl-attenzjoni (telf ta' konċentrazzjoni);
- diplopja (viżjoni dopplja), viżjoni mċajpra;
- valuri għolja/ abnormali fit-test tal-funzjoni tal-fwied;
- telf ta' xahar, ekżema, ħakk;
- debolezza fil-muskoli, mijalgja (uġiġħ fil-muskoli);
- korrimment.

Rari: jista' jaffettwa sa 1 f' 1000 persuna

- infezzjoni;
- tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelloli tad-demmm;
- reazzjonijiet allergiċi serji (DRESS, reazzjoni anafilattika [reazzjoni allergika severa u importanti], edima ta' Quinke [nefha fil-wieċ, xofftejn, ilsien u griżmejn]);
- tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sodium fid-demmm;
- suwiċidju, mard tal-personalità (problemi ta' mgieba), ħsibijiet abnormali (ħsieb bil-mod, ma tistax tikkonċentra);
- delirju;
- enċefalopatija (ara sottosezzjoni "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament" għal deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi);
- l-aċċessjonijiet jistgħu jmorru għall-aġar jew isehħu aktar ta' spiss;
- spażmi fil-muskoli inkontrollabli jaffettwaw ir-ras, it-torso u d-dirgħajn u r-riglejn, diffikultà biex tikkontrolla l-movimenti, iperkineżja (iperattività);
- tibdil fir-ritmu tal-qalb (Elettrokardjogramma);
- pankreatite;
- insuffiċjenza tal-fwied, epatite;
- tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi;
- raxx fil-ġilda, li jista' jifforma b'żieqa u li jidher qisu targi żgħar (tikek ċentrali skuri mdawra b'erja iżjed pallida, b'ċirku skur mat-tarf) (*erythema multiforme*), raxx mifrux bil-b'żieqa u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma iżjed severa li tikkawża ġilda li titqaxxar f'iżjed minn 30% tal-wieċ tal-ġilda (*nekrolizi tossiku epidermali*);
- rabdomijoloji (it-tkissir tat-tessut tal-muskoli) u żieda assoċjata fil-creatinine phosphokinase fid-demmm. Il-prevalenza hija sinifikament ogħla fil-pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi;
- mixi mzappap jew diffikultà biex timxi;
- kombinazzjoni ta' deni, ebusija tal-muskoli, pressjoni tad-demmm u rata tal-qalb mhux stabbli, konfużjoni, livell baxx ta' kuxjenza (jistgħu jkunu sinjali ta' disturb imsejjaħ *sindrome malinn newrolettiku*). Il-prevalenza hija ferm ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Rari ħafna: jista' jaffettwa sa 1 f' 10 000 persuna

- ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux mixtieqa ripetuti jew il-hegga li tagħmel xi haġa ripetutament (Disturb Ossessiv Kompulsiv).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Keppra

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-folja, wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il- mediċina m'għandhiex bżonn ebda htigijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadkx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Keppra

Is-sustanza attiva hi levetiracetam.

Pillola waħda ta' Keppra 250 mg fih 250 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Keppra 500 mg fih 500 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Keppra 750 mg fih 750 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Keppra 1000 mg fih 1000 mg levetiracetam.

Sustanzi oħra jinkludu:

Il-qalba: croscarmellose sodium, macrogol 6000, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

Il-kisja tar-rita: (Polyvinyl alcohol-part. hydrolyzed, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, sustanza li jagħtu l-kulur*.

*Is-sustanzi li jagħtu l-kulur huma:

pillola 250 mg: indigo carmine aluminium lake (E132)

pillola 500 mg: iron oxide yellow (E172)

pillola 750 mg: sunset yellow FCF aluminium lake (E110), iron oxide red (E172)

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett

Keppra 250 mg pilloli miksija b'rita huma blu, 13mm tawwalin, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "250" fuq naħa waħda.

Il-linja mnaqqxa hija biss biex tiffaċilita l-qsim sabiex tkun tista' tibla' u mhux biex tiddividi f'żewġ doži ndaqs.

Keppra 500 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, 16 mm tawwalin, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "500" fuq naħa waħda.

Il-linja mnaqqxa hija biss biex tiffaċilita l-qsim sabiex tkun tista' tibla' u mhux biex tiddividi f'żewġ doži ndaqs.

Keppra 750 mg pilloli miksija b'rita huma orangjo, 18 mm tawwalin, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "750" fuq naħa waħda.

Il-linja mnaqqxa hija biss biex tiffaċilita l-qsim sabiex tkun tista' tibla' u mhux biex tiddividi f'żewġ doži ndaqs.

Keppra 1000 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, 19 mm tawwalin, maqtuha minn nofs u mnaqqxa bil-kodiċi "ucb" u "1000" fuq naħa waħda.

Il-linja mnaqqxa hija biss biex tiffaċilita l-qsim sabiex tkun tista' tibla' u mhux biex tiddividi f'żewġ doži ndaqs.

Il-pilloli Keppra huma ppakkjati f'folji f'kaxxai tal-kartun li fihom:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 paketti ta' 100) pilloli miksija b'rita.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 paketti ta' 100) pilloli miksija b'rita.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100, pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 paketti ta' 100) pilloli miksija b'rita.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 200 (2 paketti ta' 100) pilloli miksija b'rita.

Il-pakkett tal-pilloli 100 x 1 issibu f'folji tal-aluminju/PVC li jistgħu jinqasmu f'doži singoli. Il-pakketti l-oħra issibhom f'folji standard tal-aluminju/PVC.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussell, Belġju.

Manifattur

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l-Alleud, Belġju.

jew

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' {xahar/SSSS}**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea għall il-medicini
<https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali

Levetiracetam

Aqra dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/ tifla tiegħek tibdew tiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Keppra
3. Kif għandek tiehu Keppra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Keppra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża

Levetiracetam hija medicina għal kontra l-epilessija (użata biex tittratta l-aċċessjonijiet f-epilessija).

Keppra huwa wżat f' pazjenti li diga' ikunu qiegħdin jieħdu medicini oħra għal kontra l-epilessija

- waħdu f'adulti u adolexxenti minn 16 il-sena b'epilessija li għadha kif għet iddijanostikata, fit-trattament ċertu forma ta' epilessija. L-epilessija hija kundizzjoni fejn il-pazjent ikollu aċċessjonijiet ripetuti. Levetiracetam huwa użat għat-tip ta' epilessija fejn fil-bidu l-aċċessjonijiet jaffetwaw naha waħda biss tal-moħħ imma jista wara dak iż-żmien jestendi għal erjas ikbar fiż-żewġ naihiet tal-moħħ (aċċessjoni partial onset kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja). Levetiracetam ingħata lilek mit-tabib sabiex inaqqas in-numru ta' aċċessjonijiet.
- biex jiżdied ma' medicini oħra ta' kontra l-epilessija fit-trattament ta':
 - aċċessjonijiet tat-tip parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni f' adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar.
 - aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi (skossi qosra, bħal xokk f' muskolu jew grupp ta' muskoli) f' adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
 - aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic (aċċessjonijiet maġġuri, inkluz telf ta' kożjenza) f'adulti u adolexxenti minn 12-il sena b'epilessija idjopatika ġeneralizzata (it-tip ta' epilessija li hi maħsuba li għandha kawża ġenetika).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Keppra

Tiehux Keppra

- jekk inti allergiku għal levetiracetam, derivattivi ta' pyrrolidone jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Keppra.

- Jekk int tbat i minn problemi fil-kliwi, oqghod fuq li jgħidlek it-tabib. Dan/din jista' jiddeċiedi li jbidillek id-doża.

- Jekk tinnota li it-tifel/tifla tiegħek qed tikber iżjed bil-mod jew żvillup tal-puberta' mhux mistenni, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Numru żgħir ta' nies fuq trattament b'mediċini ta' kontra l-epilessija bħal Keppra kellhom ħsibijiet li jwegġgħu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk għandek xi sintomi ta' depressjoni u/jew ħsibijiet ta' suwiċidju, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek storja fil-familja jew storja medika ta' ritmu tal-qalb irregolari (li jidher fuq elettrokardjogramma), jew jekk għandek marda u/jew tiehu trattament li jagħmlek suxxettibbli għal irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb jew żbilanċi fil-melħ.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi wiehied mill-effetti sekondarji li ġejjin jiggrava jew idum iktar minn ftit jiem:

- Ħsibijiet anormali, thossok irritabbli jew tirreagixxi b'mod aktar aggressiv milli normalment tagħmel, jew jekk int jew il-familja u l-ħbieb tiegħek tindunaw b'bidliet importanti fil-burdata jew fl-imġiba.
- Aggravar tal-epilessija:
F'każijiet rari, l-aċċessjonijiet tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar jew isehħu aktar ta' spiss, l-aktar matul l-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża.
F'forma rari ħafna ta' epilessija li tfeġġ kmieni (epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet ta' SCN8A) li tikkawża diversi tipi ta' aċċessjonijiet u telf ta' ħiliet tista' tinnota li l-aċċessjonijiet jibqgħu preżenti jew qed imorru għall-agħar waqt it-trattament tiegħek

Jekk ikollok xi wiehied minn dawn is-sintomi godda waqt li tiehu Keppra, ara tabib mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

- Keppra mhux indikat biex jintuża waħdu (monoterapija) fit-tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena.

Mediċini ohra u Keppra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew ħadt dan l-aħħar jew jista' jkun li tiehu xi mediċini ohra.

Tieħux macrogol (mediċina li tintuża bħala lassativ) għal siegħa qabel u siegħa wara li tiehu levetiracetam għaliex dan jista' jirriżulta f' telf tal-effett tiegħu.

Tqala u treddigh

Itlob għall-parir tat-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Jekk jogħġbok staqsilit-tabib tiegħek għal parir, jekk inti tqila jew qed tradda' jew taħseb li inti tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, qabel tiehu din il-mediċina. Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, biss jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa t-tabib tiegħek jikkunsidra li hemm bżonn għalih.

M'għandekx twaqqaf it-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Riskju li jista' jkun hemm difetti għat-tarbija ġol-guf ma jistax jiġi kompletament eskluż. Żewġ studji ma jissuggerux riskju ikbar ta' awtizmu jew diżabilità intellettuali fi tfal imwiela lil ommijiet ittrattati b'levetiracetam matul it-tqala. Madankollu, id-data disponibbli rigward l-impatt ta' levetiracetam fuq l-iżvilupp newroloġiku fit-tfal hija limitata.

Mhux irrikmandat t-treddigh waqt it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għaliex Keppra jista' jheddek, jista' jkollu effett fuq l-hila tiegħek li ssuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni,. Dan jista' jiġri l-iżjed fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża.

M'għandekx issuq jew tuża magni sakemm ma jiġi stabbilit li ma jaffettwax il-hila tiegħek li tagħmel dawn l-attivitajiet.

Keppra fih parahydroxybenzoate, propylparahydroxybenzoate u maltitol

Keppra soluzzjoni orali fih parahydroxybenzoate (E218) u propylparahydroxybenzoate (E216) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jista' jkun jieħdu iż-żmien biex jidhru). Keppra soluzzjoni orali fiha wkoll maltitol. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Keppra fih is-sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, igifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodju'.

3. Kif ghandek tiehu Keppra

Ghandek dejjen tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Keppra għandu jittiehed darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, madwar fl-istess hin kuljum.

Ghandek tiehu s-soluzzjoni orali skond l-istruzzjonijiet tat-tabib.

Monoterapija (mill-età ta' 16-il sena)

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (mill-età ta' 16-il sena):

Kejjel id-dożaġġ xieraq billi tuża s-siringa ta' 10 ml inkluża fil-pakkett għal pazjenti ta' 4 snin u aktar.

Doża rakkomandata: Keppra jittiehed darbtejn kuljum, f'żewġ doži maqsumin indaqs, kull doża individwali hija ta' kejl bejn 5 ml (500mg) u 15 ml (1500mg).

Meta l-ewwel tibda tiehu Keppra, it-tabib tiegħek ser jiktiblek **doża aktar baxxa** matul il-gimaghtejn qabel ma jibdik fuq l-iżjed doża baxxa ta' kuljum.

Terapija miżjuda

Doża f'adulti u adolexxenti (12 sa 17-il sena):

Kejjel id-dożaġġ xieraq billi tuża s-siringa ta' 10 ml inkluża fil-pakkett għall-pazjenti ta' 4 snin u aktar.

Doża rakkomandata: Keppra jittiehed darbtejn kuljum, f'żewġ doži maqsumin indaqs, kull doża individwali tkun ta' bejn 5 ml (500mg) u 15 ml (1500mg).

Doża fi tfal ta' 6 xhur u aktar:

It-tabib tiegħek ser jiktiblek l-iżjed għamla farmaċewtika ta' Keppra addattata skond l-età, il-piż u d-doża.

Għal tfal ta' bejn 6 xhur u 4 snin, kejjel id-dożaġġ xieraq billi tuża s-siringa ta' 5 ml inkluża fil-pakkett.

Għal tfal ta' aktar minn 4 snin, kejjel id-dożaġġ xieraq billi tuża s-siringa ta' 10 ml inkluża fil-pakkett.

Doża rakkomandata: Keppra jittiehed darbtejn kuljum, f'żewġ doži maqsumin indaqs, kull doża individwali tkun ta' bejn 0.1 ml (10mg) u 0.3 ml (30mg), għal kull kg tal-piż tal-gisem tat-tifel/tifla. (ara t-tabella ta' hawn taht għal eżempji tad-doża). .

Doża fi tfal ta' 6 xhur u aktar:

Piż tal-gisem	Doża tal-bidu: 0.1 ml/kg darbtejn kuljum	Doża massima: 0.3 ml/kg darbtejn kuljum
6 kg	0.6 ml darbtejn kuljum	1.8 ml darbtejn kuljum
8 kg	0.8 ml darbtejn kuljum	2.4 ml darbtejn kuljum
10 kg	1 ml darbtejn kuljum	3 ml darbtejn kuljum
15 kg	1.5 ml darbtejn kuljum	4.5 ml darbtejn kuljum
20 kg	2 ml darbtejn kuljum	6 ml darbtejn kuljum
25 kg	2.5 ml darbtejn kuljum	7.5 ml darbtejn kuljum
From 50 kg	5 ml darbtejn kuljum	15 ml darbtejn kuljum

Dożaġġ fit-trabi (xahar sa inqas minn 6 xhur):

Għal trabi minn xahar sa inqas minn 6 xhur, kejjel id-doża t-tajba billi tuża s-siringa ta' 1 ml inkluża għewwa l-pakkett.

Doża rakkomandata: Keppra jittiehed darbtejn kuljum, f'żewġ doži maqsuma indaqs, kull doża individwali mkejla bejn 0.07 ml (7 mg) u 0.21 ml (21 mg), kull kg ta' piż tal-gisem tat-tarbija (ara t-tabella li jmiss għal eżempji fid-doži).

Dożaġġ fit-trabi (xahar sa inqas minn 6 xhur):

Piz tal-ġisem	Doża tal-bidu: 0.07 ml/kg darbtejn kuljum	Doża massima: 0.21 ml/kg darbtejn kuljum
4 kg	0.3 ml darbtejn kuljum	0.85 ml darbtejn kuljum
5 kg	0.35 ml darbtejn kuljum	1.05 ml darbtejn kuljum
6 kg	0.45 ml darbtejn kuljum	1.25 ml darbtejn kuljum
7 kg	0.5 ml darbtejn kuljum	1.5 ml darbtejn kuljum

Kif jittiehed:

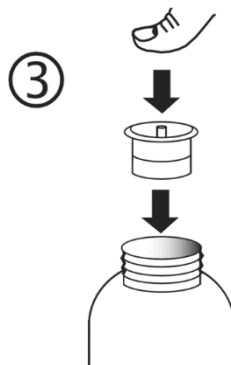
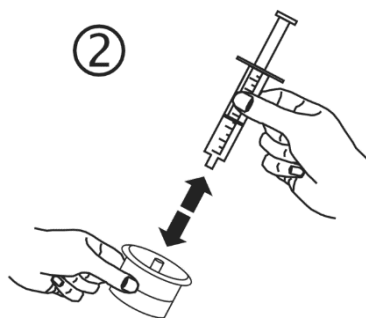
Is-soluzzjoni orali Keppra tista' tiġi dilwita f' tazza ilma jew fixkun tat-trabi. Tista' tieġu Keppra kemm ma' l-ikel kif ukoll mingħajr. Wara li jittiehed mill-ħalq levetiracetam jista' jħalli toġhma morra.

Struzzjonijiet dwar kif għandek tuża s-siringa:

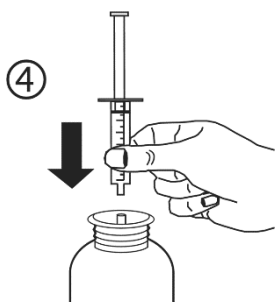
- Iftaħ il-flixkun: aghfas l-għatu u dawru kontra l-arloġġ (figura 1)



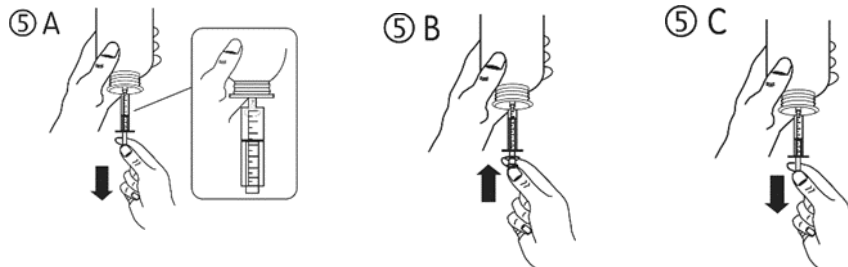
- Segwi dawn il-passi l-ewwel darba li tieġu Keppra:
 - Nehhi l-adapter mis-siringa tal-ħalq (figura 2)
 - Poġġi l-adapter fil-quċcata tal-flixkun (figura 3). Assigura ruħek li jkun imwaħħal sew f'postu. M'għandekx bżonn tneħhi l-adapter wara l-użu.



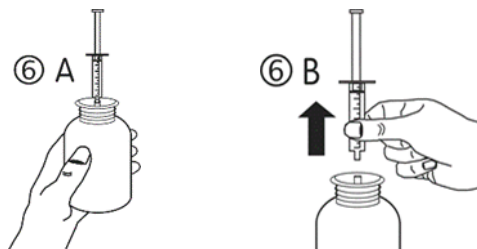
- Segwi dawn il-passi kull darba li tieġu Keppra:
 - Poġġi s-siringa tal-ħalq fit-toqba tal-edepter (figura 4).
 - Dawwar il-flixkun ta' taħt fuq (figura 5)



- Żomm il-flixxun rasu 'l isfel f'id wahda u uża l-id l-oħra biex timla s-siringa tal-ħalq.
- Iġbed il-plaġer 'l isfel biex timla s-siringa tal-ħalq b'ammont żgħir ta' soluzzjoni (figura 5A).
- Imbagħad imbotta l-plaġer 'il fuq biex tneħhi xi bżieċaq tal-arja possibbli (figura 5B).
- Iġbed il-plaġer 'l isfel għall-marka tad-doża ta' millilitru (ml) fuq is-siringa tal-ħalq preskritta mit-tabib tiegħek (figura 5C). Il-plaġer jista' jerga' jitla' lura 'l fuq il-pajp fl-ewwel dożaġġ. Għalhekk, assigura li l-plaġer jinżamm fil-pożizzjoni sakemm is-siringa tad-dożaġġ tkun skonnettjata mill-flixxun.



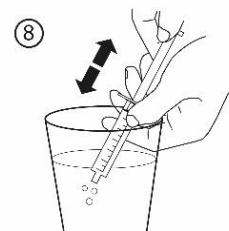
- Dawwar l-flixxun għonqu 'l fuq (figura 6A). Neħhi s-siringa mill-eđepter (figura 6B).



- Battal il-kontenut tas-siringa f'tazza ilma jew flixxun ta' trabi, billi tagħfas il-plaġer sat-tarf tas-siringa (figura 7)



- Ixrob il-kontenut kollu tat-tazza/flixxun tat-trabi kollu
- Għalaq il-flixxun bit-tap tal-kamin tal-plastik (m'għandekx bżonn tneħhi l-adapter).
- Biex tnaddaf is-siringa, laħlaħ b'ilma kiesaħ biss, billi ċċaqlaq il-plaġer diversi drabi 'l fuq u 'l isfel biex tiġbed u tneħhi l-ilma, mingħajr ma tissepara ż-żewġ komponenti (figura 8).
- Żomm il-flixxun, is-siringa tal-ħalq u l-fuljett fil-kartuna.



Kemm għandu jdum it-trattament:

- Keppra huwa wżat bħala trattament għal marda kronika. Trid tibqa' tieħu Keppra sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Twaqqafx it-trattament jekk ma jgħidlekx it-tabib għax dan jista' jzidlek l-aċċessjonijiet.

Jekk tiehu Keppra aktar milli suppost

Effetti mhux mixtieqa li possibilmment ikun hemm wara li jitteihed iżjed Keppra milli suppost huma: nġhas, aġitazzjoni, aggressjoni, nuqqas ta' viġilanza, inhibizzjoni ta' nifs u koma. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk hadd iżjed Keppra milli jmissek. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar trattament possibli għat-trattament tal-overdose.

Jekk tinsa tiehu Keppra:

Għarraf it-tabib tiegħek jekk insejt tiehu doża waħda jew iżjed. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Keppra:

Jekk tkun ser twaqqaf it-trattament, għandek tnaqqas Keppra bil-mod biex ma jkunx hemm żieda fl-aċċessjonijiet. Jekk it-tabib jiddeċidi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Keppra, huwa/hija jgħidlek kif għandek tnaqqas il-medicina bil-mod.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement, jew mur l-eqreb departiment tal-emergenza, jekk inti thoss:

- Debbolizza, thossok rasek qed iddur bik jew stordut jew ikollok diffikultà tiehu nifs, għaliex dawn jistgħu ikunu sinjali ta' reazzjoni allergika (anafilletika) serja
- Nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien u ġerżuma (edima ta' Quincke)
- Sintomi bħal ta' rih u raxx fuq il-wiċċ segwit minn raxx mifruż b'temperatura għaolja, zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied murija f' testijiet tad-demem u zieda f' tip ta' ċellola tad-demem bajda (esinofilja), tkabbir fin-nodi limfatiċi u l-involvement ta' organi oħra tal-ġisem (Reazzjoni tad-Droga b' Esinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]).
- Sintomi bħal volum tal-awrina baxx, għajja, dardir, rimettar, konfużjoni u nefha fir-riglejn, għekiesi jew fis-saqajn, għax dan jista' jkun sinjal ta' tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi
- Raxx fil-ġilda li tista' tiffurma b'żieqa u li tkun tidher qisha marki tal-mira żgħar (tikka skura ċentrali mdawwra b'erja iżjed ċara, b' ċirku skur max-xifer) (*eritema multiforme*)
- Raxx mifruż bil-b'żieqa u ġilda titqaxxar, partikularment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*)
- Raxx iżjed severa li tikkawża t-tqaxxir tal-ġilda f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekrozi tossika epidermali*)
- Sinjali ta' tibdil serju mentali jew jekk xi hadd madwarek jinnota sinjali ta' konfużjoni, nāgħas, amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), aġir abnormali jew xi sinjali newroloġiċi oħrajn inkuz movimenti involontarji jew mhux ikkontrollati. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' enċefalopatija.

L-iżjed effetti mhux mixtieqa rrapportati huma nażofaringite, nāgħas, uġiġħ ta' ras, għajja u sturdament. Fil-bidu tat-trattament jew meta tiżdied id-doża, effetti mhux mixtieqa bħal nāgħas, għajja u sturdament jistgħu jkunu iżjed komuni. Dawn l-effetti għandhom iżda jonqsu maż-żmien.

Komuni hafna: jista' jaffettwa iżjed minn 1 f' 10 persuni

- nażofaringite;
- nāgħas, uġiġħ ta' ras.

Komuni: jista' jaffettwa sa 1 f' 10 persuna

- anoressija (telf t' aptit);
- depressjoni, ostilità jew aggressjoni, anzjetà, insomnja, nervożità jew irritabilità;
- aċċessjonijiet, mard tal-bilanċ (mard tal-ekwilibru), sturdament (sensazzjoni ta' ċaqliq), telqa (nuqqas ta' enerġija u entużjażmu), roġħda (tirtogħod mingħajr ma trid);
- vertigo (sensazzjoni li kollox idur bik);
- sogħla;
- uġiġħ fl-addomenu, dijareja, dispepsja (indigestjoni), rimettar, dardir;
- raxx;
- astenja/ġhajja.

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa 1 f' 100 persuna

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets fid-demmm, tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-demmm;
- tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz;
- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju, mġieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, konfużjoni, attakk ta' paniku, instabilità emozzjonali/tibdil fil-burdati, agitazzjoni;
- amneżija (telf ta' memorja), impediment tal- memorja (tinsa), ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja (impediment fil-movimenti ko-ordinati), paraesteżja (tingiż), disturbi fl-attenzjoni (telf ta' konċentrazzjoni);
- diplopja (viżjoni dopplja), viżjoni mċajpra;
- valuri għolja/abnormali fit-test tal-funzjoni tal-fwied;
- telf ta' xahar, ekżema, ħakk;
- debolezza fil-muskoli, mijalġja (uġiġħ fil-muskoli);
- korrimment.

Rari: jista' jaffettwa sa 1 f' 1000 persuna

- infezzjoni;
- tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelloli tad-demmm;
- reazzjonijiet allergiċi serji (DRESS, reazzjoni anafilattika [reazzjoni allergika severa u importanti], edima ta' Quinke [nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien u griżmejn]);
- tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sodium fid-demmm;
- suwiċidju, mard tal-personalità (problemi ta' mġieba), ħsibijiet abnormali (ħsieb bil-mod, ma tistax tikkonċentra);
- delirju;
- enċefalopatija (ara sottosezzjoni "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament" għal deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi);
- l-aċċessjonijiet jistgħu jmorru għall-aġħar jew isehħu aktar ta' spiss;
- spażmi fil-muskoli inkontrollabli jaffettwaw ir-ras, it-torso u d-dirġhajjn u r-riglejn, diffikultà biex tikkontrolla l-movimenti, iperkineżja (iperattività);
- tibdil fir-ritmu tal-qalb (Elettrokardjogramma);
- pankreatite;
- insuffiċjenza tal-fwied, epatite;
- tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi;
- raxx fil-ġilda, li jista' jifforma b'żieqaq u li jidher qisu targi żgħar (tikek ċentrali skuri mdawra b'erja iżjed pallida, b'ċirku skur mat-tarf) (*erythema multiforme*), raxx mifruż bil-b'żieqaq u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, mniefer, għajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma iżjed severa li tikkawża ġilda li titqaxxar f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekroliżi tossiku epidermali*);
- rabdomijolożi (it-tkissir tat-tessut tal-muskoli) u żieda assoċjata fil-creatinine phosphokinase fid-demmm. Il-prevalenza hija sinifikament oġħla fil-pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi;
- mixi mzappap jew diffikultà biex timxi;
- kombinazzjoni ta' deni, ebusija tal-muskoli, pressjoni tad-demmm u rata tal-qalb mhux stabbli, konfużjoni, livell baxx ta' kuxjenza (jistgħu jkunu sinjali ta' disturb imsejjah *sindrome malinn*

newrolettiku). Il-prevalenza hija ferm ogħla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Rari hafna: jista' jaffettwa sa 1 f' 10 000 persuna

- ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux mixtieqa ripetuti jew il-hegħa li tagħmel xi haġa ripetutament (Disturb Ossessiv Kompulsiv).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Keppra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-flixxkun, wara EXP.

Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax iżjed minn 7 xhur wara li jinfetaħ il-flixxkun l-ewwel darba.

Aħżen fil-flixxkun originali, sabiex tipproteġi mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Keppra

Is-sustanza attiva hi levetiracetam. Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam.

Sustanzi oħra jinkludu: sodium citrate, citric acid monohydrate, methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216), ammonium glycyrrhizate, glycerol (E422), maltitol likwidu (E965), acesulfame potassium (E950), grape flavour, ilma purifikat.

Kif jidher Keppra u l-kontenut tal-pakkett

Keppra 100 mg/ml soluzzjoni orali huwa likwidu ċar.

Il- flixxkun tal-ħġieg ta' 300 ml ta' Keppra (għal tfal minn etta ta' erba' snin u 'l fuq, adolexxenti u adulti) huwa ppakkjat f'kaxxa tal-kartun li fiha siringa tal-ħalq ta' 10 ml (b'marka tal-kejl kull 0.25 ml) u edepter għas-siringa.

Il- flixxkun tal-ħġieg ta' 150 ml ta' Keppra (għal trabi u tfal żgħar ta' bejn is-sitt xhur sa mhux iżjed minn sentejn) huwa ppakkjat f'kaxxa tal-kartun li fiha siringa tal-ħalq ta' 5 ml (b'marka tal-kejl kull 0.1 ml minn 0.3 ml sa 5 ml u kull 0.25 ml minn 0.25 ml sa 5 ml) u edepter għas-siringa.

Il- flixxkun tal-ħġieg ta' 150 ml ta' Keppra (għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur) huwa ppakkjat f'kaxxa tal-kartun li fiha siringa tal-ħalq ta' 1 ml (b'marka tal-kejl kull 0.05 ml) u edepter għas-siringa.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussell, Belġju.

Manifattur

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Franża.

jew

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea għall il-medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Keppra 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Levetiracetam

Aqra dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibdew tużaw din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Keppra
3. Kif għandek tuża Keppra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Keppra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Keppra u għalxiex jintuża

Levetiracetam hija medicina għal kontra l-epilessija (użata biex tittratta l-aċċessjonijiet f-epilessija).

Keppra huwa wżat f' pazjenti li diga' ikunu qiegħdin jieħdu medicini oħra għal kontra l-epilessija

- waħdu f'adulti u adolexxenti minn 16 il-sena b'epilessija li għadha kif għet iddijanostikata, fit-trattament ta' ċertu forma ta' epilessija. L-epilessija hija kundizzjoni fejn il-pazjent ikollu aċċessjonijiet ripetuti. Levetiracetam huwa użat għat-tip ta' epilessija fejn fil-bidu l-aċċessjonijiet jaffetwaw naha waħda biss tal-moħħ imma jista wara dak iż-żmien jestendi għal erjas ikbar fiż-żewġ naxiet tal-moħħ (aċċessjoni partial onset kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja). Levetiracetam ingħata lilek mit-tabib sabiex inaqas in-numru ta' aċċessjonijiet.
- biex jiżdied ma' medicini oħra ta' kontra l-epilessija fit-trattament ta':
 - aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm bi kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni f' adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin.
 - aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi (skossi qosra, bħal xokk f' muskolu jew grupp ta' muskoli) f' adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
 - aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic (aċċessjonijiet maġġuri, inkluz telf ta' koxjenza) f'adulti u adolexxenti minn 12-il sena b'epilessija idjopatika ġeneralizzata (it-tip ta' epilessija li hi maħsuba li għandha kawża ġenetika).

Il-konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni Keppra huwa alternattiva għal pazjenti li temporanjament ma' jistgħux jieħdu medicina mill-ħalq.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Keppra

Tużax Keppra

- jekk inti allergiku għal levetiracetam, derattivi ta' pyrrolidone jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Keppra

- Jekk int tbatni minn problemi fil-kliwi, oqghod fuq li jghidlek it-tabib. Dan/din jista' jiddeċiedi li jbidillek id-doża.
- Jekk tinnota li it-tifel/tifla tiegħek qed tikber iżjed bil-mod jew żvillup tal-puberta' mhux mistenni, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Numru żgħir ta' nies fuq trattament b'mediċini ta' kontra l-epilessija bħal Keppra kellhom ħsibijiet li jwegġġghu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk għandek xi sintomi ta' depressjoni u/jew ħsibijiet ta' suwiċidju, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek storja fil-familja jew storja medika ta' ritmu tal-qalb irregolari (li jidher fuq elettrokardjogramma), jew jekk għandek marda u/jew tiehu trattament li jagħmlek suxxettibbli għal irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb jew żbilanċi fil-melħ.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jiggrava jew idum iktar minn ftit jiem:

- Ħsibijiet anormali, thossok irritabbli jew tirreagixxi b'mod aktar aggressiv milli normalment tagħmel, jew jekk int jew il-familja u l-ħbieb tiegħek tindunaw b'bidliet importanti fil-burdata jew fl-imġiba.
- Aggravar tal-epilessija:
F'każijiet rari, l-aċċessjonijiet tiegħek jistgħu jmorru għall-aġħar jew isehħu aktar ta' spiss, l-aktar matul l-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża.
F'forma rari ħafna ta' epilessija li tfeġġ kmieni (epilessija assoċjata ma' mutazzjonijiet ta' SCN8A) li tikkawża diversi tipi ta' aċċessjonijiet u telf ta' ħiliet tista' tinnota li l-aċċessjonijiet jibqgħu preżenti jew qed imorru għall-aġħar waqt it-trattament tiegħek

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi godda waqt li tiehu Keppra, ara tabib mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

- Keppra mhux indikat biex jintuża waħdu (monterapija) fit-tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena.

Mediċini ohra u Keppra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haadt dan l-aħħar jew jista' jkun li tiehu xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Tieħux macrogol (mediċina li tintuża bħala lassativ) għal siegħa qabel u siegħa wara li tiehu levetiracetam għaliex dan jista' jirriżulta f' telf tal-effett tiegħu.

Tqala u treddigh

Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, parir qabel tiehu din il-mediċina. Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, biss jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa t-tabib tiegħek jikkunsidra li hemm bżonn għalih. M'għandekx twaqqaf it-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Riskju li jista' jkun hemm difetti għat-tarbija għol-guf ma jistax jiġi kompletament eskluż. Żewġ studji ma jissuggerux riskju ikbar ta' awtizmu jew diżabbiltà intellettuali fi tfal imwiela lil ommijiet ittrattati b'levetiracetam matul it-tqala. Madankollu, id-data disponibbli rigward l-impatt ta' levetiracetam fuq l-iżvilupp newroloġiku fit-tfal hija limitata. Mhux irrikmandat t-treddigh waqt it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għaliex Keppra jista' jheddle, jista' jkollu effett fuq l-hila tiegħek li ssuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni,. Dan jista' jiġri l-iżjed fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża. M'għandekx issuq jew tuża magni sakemm ma jiġi stabbilit li ma jaffettwax il-hila tiegħek li tagħmel dawn l-attivitajiet.

Keppra filh sodium

Doża singola massima waħda ta' Keppra fiha 2.5 mmol (jew 57 mg) ta' sodju (0.8 mmol (jew 19 mg) ta' sodju f'kull vjala). Dan huwa ekwivalenti għal 2.85% tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodju li għandu jittiehed kuljum mid-dieta ta' adult. Dan għandek tqisu jekk inti pazjent fuq dieta nieqsa mis-sodju.

3. Kif għandek tuża Keppra

Tabib jew infermjer ser tagħtik Keppra bħala infużjoni minn ġol-vina.

Keppra għandu jingħata darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, madwar fl-istess hin kuljum.

L-għamla li tittiehed minn ġol-vina hija alternattiva għal dik orali. Tista' taqleb minn pilloli miksija b'rita jew mis-soluzzjoni orali għall-għamla li tittiehed minn ġol-vina jew bil-kontra mingħajr aġġustament fid-doża. Id-doża totali kuljum u l-frekwenza tibqa l-istess.

Terapija miżjuda u Monoterapija (mill-età ta' 16-il sena).

Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew aktar:

Doża rakkomandata: bejn 1000 mg u 3000 mg kuljum.

Meta l-ewwel tibda tiegħu Keppra, it-tabib tiegħek ser jiktiblek **doża aktar baxxa** matul il-ġimagħtejn qabel ma jibdix fuq l-iżjed doża baxxa ta' kuljum.

Doża fi tfal (4 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu anqas minn 50 kg:

Doża rakkomandata: bejn 20 mg kull kg tal-piż tal-ġisem u 60 mg kull kg tal-piż tal-ġisem kuljum.

Kif tużah u r-rotta fejn jista' jingħata:

Keppra huwa għall-użu mill-vina.

Id-doża rrikmandata għandha tiġi dilwita f' mill-inqas 100 ml ta' dilwent kompatibbli u jittiehed b'infużjoni f' 15 il-minuta. Għat-tobba u l-infermjeri, f'sezzjoni 6, hemm struzzjonijiet iżjed dettaljati ta' kif Keppra għandu jintuża sew.

Kemm għandu jdum it-trattament:

- M'hemm esperjenza bl-użu ta' levetiracetam li jittiehed minn ġol-vina għal iżjed minn 4 ijiem.

Jekk tiegħaf tiegħu Keppra:

Bhal ma jsir b'medicini ohra kontra l-epilessija, jekk tkun ser twaqqaf it-trattament, għandek tnaqqas Keppra bil-mod biex ma jkunx hemm żieda fl-aċċessjonijiet. Jekk it-tabib jiddeċidi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Keppra, huwa jgħidlek kif għandek tnaqqas il-medicina bil-mod.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jew mur l-eqreb departiment tal-emergenza, jekk inti thoss:

- Debbolizza, thossok rasek qed iddur bik jew stordut jew ikollok diffikultà tiegħu nifs, għaliex dawn jistgħu ikunu sinjali ta' reazzjoni allergika (anafilletika) serja
- Nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien u ġerżuma (edima ta' Quinke)
- Sintomi bħal ta' riħ u raxx fuq il-wiċċ segwit minn raxx mifrux b'temperatura għalja, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied murija f' testijiet tad-demem u żieda f' tip ta' ċellola tad-demem bajda

(esinofilja), tkabbir fin-nodi limfatiċi u l-involviment ta' organi oħra tal-ġisem (Reazzjoni tad-Droga b' Esinofilja u Sintomi Sistemiċi [DRESS]).

- Sintomi bħal volum tal-awrina baxx, għajja, dardir, rimettar, konfużjoni u nefħa fir-riglejn, għekiesi jew fis-saqajn, għax dan jista' jkun sinjal ta' tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi
- Raxx fil-ġilda li tista' tiffirma b'zieżaq u li tkun tidher qisha marki tal-mira żgħar (tikka skura ċentrali mdawwra b'erja iżjed ċara, b' ċirku skur max-xifer) (*eritema multiforme*)
- Raxx mifrux bil-b'zieżaq u ġilda titqaxxar, partikularment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*)
- Raxx iżjed severa li tikkawża t-tqaxxir tal-ġilda f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekrozi tossika epidermali*)
- Sinjali ta' tibdil serju mentali jew jekk xi hadd madwarek jinnota sinjali ta' konfużjoni, nagħas, amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), aġir abnormali jew xi sinjali newroloġiċi oħrajn inkuz movimenti involontarji jew mhux ikkontrollati. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' enċefalopatija.

L-iżjed effetti mhux mixtieqa rrapportati huma nażofaringite, nagħas, uġiġħ ta' ras, għajja u sturdament. Fil-bidu tat-trattament jew meta tiżdied id-doża, effetti mhux mixtieqa bħal nagħas, għajja u sturdament jistgħu jkunu iżjed komuni. Dawn l-effetti għandhom iżda jonqsu maż-żmien.

Komuni hafna: jista' jaffettwa iżjed minn 1 f' 10 persuni

- nażofaringite;
- nagħas, uġiġħ ta' ras.

Komuni: jista' jaffettwa minn sa 1 f' 10 persuna

- anoressija (telf t'aptit);
- depressjoni, ostilità jew aggressjoni, anzjetà, insomnija, nervożità jew irritabilità;
- aċċessjonijiet, mard tal-bilanċ (mard tal-ekwilibru), sturdament (sensazzjoni ta' ċaqliq), telqa (nuqqas ta' enerġija u entużjażmu), roġħda (tirtogħod mingħajr ma trid);
- vertigo (sensazzjoni li kollox idur bik);
- sogħla;
- uġiġħ fl-addomenu, dijareja, dispepsja (indigestjoni), rimettar, dardir;
- raxx;
- astenja/għajja.

Mhux komuni: jista' jaffettwa sa 1 f' 100 persuna

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets fid-dem, tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-dem;
- tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz;
- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju, mġieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, konfużjoni, attakk ta' paniku, instabilità emozzjonali/tibdil fil-burdati, agitazzjoni;
- amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja (impediment fil-movimenti ko-ordinati), paraesteżja (tingiż), disturbi fl-attenzjoni (telf ta' konċentrazzjoni);
- diplopja (viżjoni dopplja), viżjoni mċajpra;
- valuri għolja/abnormali fit-test tal-funzjoni tal-fwied;
- telf ta' xahar, ekżema, ħakk;
- debolezza fil-muskoli, mijalgja (uġiġħ fil-muskoli);
- korrimment.

Rari: jista' jaffettwa sa 1 f' 1000 persuna

- infezzjoni;
- tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelloli tad-dem;
- reazzjonijiet allergiċi serji (DRESS, reazzjoni anafilattika [reazzjoni allergika severa u importanti], edima ta' Quinke [nefħa fil-wiċċ, xofftejn, ilsien u griżmejn]);
- tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sodium fid-dem;

- suwiċidju, mard tal-personalità (problemi ta' mgieba), ħsibijiet abnormali (ħsieb bil-mod, ma tistax tikkonċentra);
- delirju;
- enċefalopatija (ara sottosezzjoni "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament" għal deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi);
- l-aċċessjonijiet jistgħu jmorru għall-aġar jew isehħu aktar ta' spiss;
- spażmi fil-muskoli inkontrollabli jaffettwaw ir-ras, it-torso u d-dirgħajn u r-riglejn, diffikultà biex tikkontrolla l-movimenti, iperkineżja (iperattività);
- tibdil fir-ritmu tal-qalb (Elettrokardjogramma);
- pankreatite;
- insufficjenza tal-fwied, epatite;
- tnaqqis f'daqqa fil-funzjoni tal-kliewi;
- raxx fil-ġilda, li jista' jifforma b'żieqa u li jidher qisu targi żgħar (tiek ċentrali skuri mdawra b'erja iżjed pallida, b'ċirku skur mat-tarf) (*erythema multiforme*), raxx mifruż bil-b'żieqa u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma iżjed severa li tikkawża ġilda li titqaxxar f'iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekroliżi tossiku epidermali*);
- rabdomijoloji (it-tkissir tat-tessut tal-muskoli) u zieda assoċjata fil-creatinine phosphokinase fid-dem. Il-prevalenza hija sinifikament oghla fil-pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi;
- mixi mzappap jew diffikultà biex timxi;
- kombinazzjoni ta' deni, ebusija tal-muskoli, pressjoni tad-dem u rata tal-qalb mhux stabbli, konfużjoni, livell baxx ta' kuxjenza (jistgħu jkunu sinjali ta' disturb imsejjah *sindrome malinn newrolettiku*). Il-prevalenza hija ferm oghla f'pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

Rari hafna: jista' jaffettwa sa 1 f'10 000 persuna

- ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux mixtieqa ripetuti jew il-ħeġġa li tagħmel xi ħaġa ripetutament (Disturb Ossessiv Kompulsiv).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Keppra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-vjala u l-kaxxa, wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn ebda htigijiet speċjali għall-ħażna.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Keppra

Is-sustanza attiva hi levetiracetam. Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam.

Sustanzi oħra jinkludu: sodium acetate, glacial acetic acid, sodium chloride, ilma għall-injezzjoni

Kif jidher Keppra u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat Keppra għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa likwidu ċar, bla kulur. Il-konċentrat ta' soluzzjoni għall-infużjoni Keppra issibhom f'kaxxi tal-kartun li fiha 10 vjali ta' 5 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussell, Belgju.

Manifattur

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l-Alleud, Belgju

jew

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italy.

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {xahar/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea għall-il-medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Dan t-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għal-professjonisti fil-kura tas-sahha:

Struzzjonijiet għall-użu sew ta' Keppra issibhom f'sezzjoni 3.

Vjala waħda ta' Keppra fiha 500 mg ta' levetiracetam (5 ml ta' konċentrat ta' 100 mg/ml). Ara iskeda 1 għall-preparazzjoni rikkmandata kif ukoll il-metodu rikmandat ta' kif jinghata l-konċentrat Keppra biex tilhaq doża totali ta' 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg kuljum, f'żewġ dożi separati.

Skeda 1. L-metodu ta' preparazzjoni u ta' kif jinghata rikkmandat bil-konċentrat ta' Keppra

Doża	Volum li jingibed	Volum ta' dilwent	Hin tal-infuzjoni	Frekwenza ta' kif jinghata	Doża totali ta' kuljum
250 mg	2.5 ml (nofs vjala ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	500 mg/ġurnata
500 mg	5 ml (vjala waħda ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	1000 mg/ ġurnata
1000 mg	10 ml (żewġt vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	2000 mg/ ġurnata
1500 mg	15 ml (tlett vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	3000 mg/ ġurnata

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-użu ta' darba. Xi soluzzjoni li ma tintużax trid tintrema.

Skadenza waqt l-użu: Mill-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jiġi jilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, l-użu waqt li jinħażen u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma r-risponsabilità ta' min qed juża l-medicina. Dan m'għandux ikun iżjed minn 24 siegħa f' 2 sa 8°C, sakemm ma giex dilwit f'post b' kundizzjonijiet mhux settiċi ikkontrollati u kkonfermati.

Il-konċentrat Keppra instab li kien fiżikament kompattibli u kimikament stabli meta mħallat ma' dawn id-dilwenti għal mill-inqas 24 siegħa u meta maħżun f' basktijiet tal-PVC f'temperatura ta' l-ambjent kontrollata ta' 15-25°C.

Dilwenti:

- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Lactated Ringer
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Dextrose 50 mg/ml (5%)