

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 19 mg sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číra bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levetiracetam Hospira je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Levetiracetam Hospira je indikovaný ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Koncentrát Levetiracetam Hospira je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je možné perorálne podanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba Levetiracetamom Hospira sa môže začať buď intravenóznym alebo perorálnym podaním.

Prechod z intravenózneho na perorálne podanie alebo naopak sa môže vykonať priamo bez titrácie. Celková denná dávka a dávkovací interval sa má zachovať.

Parciálne záchvaty

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je uvedené nižšie.

Všetky indikácie

Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Začiatková terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. Možno však podávať nižšiu začiatkovú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 4 rokov

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

Trvanie liečby

Nie sú žiadne skúsenosti s intravenóznym podávaním levetiracetamu počas obdobia dlhšieho ako 4 dni.

Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri "Porucha funkcie obličiek" nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (creatinine clearance, CL_{cr}) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CL_{cr} v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CL_{cr} sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pacienta (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Úprava dávky u dospelých a dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
Normálna	≥ 80	500 až 1 500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1 000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek ⁽¹⁾	-	500 až 1 000 mg jedenkrát denne ⁽²⁾

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať prvú úvodnú dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdií s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospelievajúcich a detí s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times k_s}{\text{Sérový kreatinín (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,55$ pre deti mladšie ako 13 rokov a dospelievajúce dievčatá; $k_s = 0,7$ pre dospelievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre deti a dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
		Deti od 4 rokov a mladiství s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	≥ 80	10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 – 79	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 – 49	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek	--	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jedenkrát denne ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m² odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť levetiracetamu ako monoterapie u detí a dospelých vo veku do 16 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dospelých (≥ 18 rokov) a dospelých (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou.

Prídavná liečba pre deti vo veku 4 až 11 rokov a dospelých (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg

Začiatková terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť až na 30 mg/kg dvakrát denne.

Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne.

Pri všetkých indikáciách sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dospelých (≥ 18 rokov) a dospelých (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou pri všetkých indikáciách.

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých:

Hmotnosť	Začiatková dávka: 10 mg/kg dvakrát denne	Maximálna dávka: 30 mg/kg dvakrát denne
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrát denne	450 mg dvakrát denne
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrát denne	600 mg dvakrát denne
25 kg	250 mg dvakrát denne	750 mg dvakrát denne
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denne	1 500 mg dvakrát denne

⁽¹⁾ Deti s hmotnosťou 25 kg alebo nižšou majú prednostne začať liečbu levetiracetamom 100 mg/ml perorálny roztok.

⁽²⁾ Dávka u detí a dospelých s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

Prídavná liečba pre dojčatá a deti mladšie ako 4 roky

Bezpečnosť a účinnosť Levetiracetamu Hospira koncentrátu na infúzny roztok u dojčiat a detí vo veku menej ako 4 roky neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné stanoviť odporúčané dávkovanie.

Spôsob podávania

Koncentrát Levetiracetamu Hospira je určený len na intravenózne použitie a odporúčaná dávka sa má rozpustiť v najmenej 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať intravenózne ako 15-minútová intravenózna infúzia (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Akútne poškodenie obličiek

Používanie levetiracetamu bolo veľmi zriedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženého počtu krviniek (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), vo všeobecnosti na začiatku liečby. U pacientov s výraznou slabosťou, pyrexiou, rekurentnými infekciami alebo s poruchami zrážanlivosti krvi sa odporúča kontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo zhoršovať ich závažnosť. Tento paradoxný účinok sa najčastejšie hlásil v prvom mesiaci po začiatku užívania levetiracetamu alebo po zvýšení jeho dávky a bol reverzibilný po prerušení užívania lieku alebo po znížení dávky. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade zhoršenia epilepsie ihneď kontaktovali svojho lekára. U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺženie QT intervalov na elektrokardiograme

Pozorovali sa zriedkavé prípady predĺženia EKG QT intervalov počas dohľadu po uvedení lieku na trh. Levetiracetam sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predĺženým QTc-intervalom, u pacientov súčasne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc-interval alebo u pacientov s relevantným prítomným ochorením srdca alebo s poruchami rovnováhy elektrolytov.

Pediatrická populácia

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 2,5 mmol (alebo 57 mg) sodíka v maximálnej jednorazovej dávke (0,8 mmol (alebo 19 mg) v injekčnej liekovke), čo zodpovedá 2,85 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidón) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých, ani u pediatrických pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu/predĺženiu hladiny koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxických hladinách. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi majú byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súbežne oba lieky.

Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Ak žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od použitých antiepileptík.

Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii levetiracetamom *in utero*. Údaje z dvoch pozorovacích populačných štúdií založených na registroch uskutočnených na prevažne rovnakom súbore údajov zo severských krajín a zahŕňajúcich viac ako 1 000 detí narodených ženám s epilepsiou prenatálne vystavených monoterapii levetiracetamom nenaznačujú zvýšené riziko porúch autistického spektra alebo mentálneho postihnutia v porovnaní s deťmi narodenými ženám s epilepsiou, ktoré neboli vystavené antiepileptiku *in utero*. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s levetiracetamom bol kratší ako v skupine detí, ktoré neboli vystavené žiadnemu antiepileptiku (napr. 4,4 roka oproti 6,8 roka v jednej zo štúdií).

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.

Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom na význam dojčenia.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť môžu niektorí pacienti najmä na začiatku liečby, alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí a pediatričtí pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách. Z dôvodu obmedzenej expozície používania intravenózneho levetiracetamu a pretože perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenózneho levetiracetamu sa opierajú o perorálne používanie levetiracetamu.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

TOS MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída			Infekcia	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopenia, neutropénia, agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému				Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia	
Psychické poruchy		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev,	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie, delírium	Obsedantno-kompulzívna porucha ⁽²⁾

TOS MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
			stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia		
Poruchy nervového systému	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm ⁽³⁾	
Poruchy oka			Diplopia, rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Predĺženie QT na elektrokardiograme	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi ⁽³⁾	
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne poškodenie obličiek	
Celkové poruchy		Asténia/únava			

TOS MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
a reakcie v mieste podania					
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Úraz		

⁽¹⁾ Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

⁽²⁾ V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

⁽³⁾ Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

Riziko anorexie je vyššie, keď sa topiramát podáva súbežne s levetiracetamom.

V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených rozšírených štúdiách, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených rozšírených štúdiách, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdii bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospievajúcich vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová lability (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti. U dojčiat a detí vo veku 1 mesiac

až menej ako 4 roky bolo podráždenie (veľmi časté, 11,7 %) a abnormálna koordinácia (časté, 3,3 %) hlásené častejšie ako u iných vekových skupín alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že levetiracetam sa neodlišoval (nebol inferiorný) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL –Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej následnej štúdii, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po predávkovaní levetiracetamom sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresivita, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol dosiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny proces nervových vzruchov.

In vitro štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca^{2+} z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický

vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-konvulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1 000, 2 000 alebo 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovannej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdii pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne).

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku < 6 mesiacov.

Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej paralelnej skupine „noninferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (controlled release, CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytnúť len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 – 3 000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie.

Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferencia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdii odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (primary generalized tonic-clonic, PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil bol charakterizovaný po perorálnom podaní. Jednorazová dávka 1 500 mg levetiracetamu rozpustená v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla sa podáva intravenóznou infúziou počas 15 minút a je bioekvivalentná s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálne, podaného v troch 500 mg tabletách.

Vyhodnotilo sa intravenózne podanie dávok až do 4 000 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 15 minút a dávok až do 2 500 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 5 minút. Farmakokinetické a bezpečnostné profily nezistili žiadne bezpečnostné riziká.

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- aj interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Časovo nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu sa tiež potvrdil po 1 500 mg intravenózne infúzii počas 4 dní s dávkovaním dvakrát denne.

Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Dospelí a dospievajúci

Distribúcia

Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) pozorovaná u 17 jedincov po jednorazovej intravenózne dávke 1 500 mg podanej infúziou počas 15 minút bola $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetický priemer $\pm$ štandardná odchýlka).

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %). Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P₄₅₀ nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 j farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

In vivo sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SUL1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia levetiracetamu s inými liečivami alebo naopak nepravdepodobná.

Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa vylúčilo len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou. Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku levetiracetamu podľa klírensu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírensu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Deti (4 až 12 rokov)

Farmakokinetika sa u detských pacientov po intravenóznom podaní neskúmala. Na základe farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospelých po intravenóznom podaní a farmakokinetiky u detí po perorálnom podaní sa však očakáva podobná expozícia (AUC) levetiracetamu u detských pacientov vo veku 4 až 12 rokov po intravenóznom a perorálnom podaní.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6 až 12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myši, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trihydrát octanu sodného
kyselina octová ľadová
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného lieku v PVC vakoch bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 30 °C a pri teplote 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas skladovania a podmienky uchovávania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) s potiahnutou bromobutylovou gumovou zátkou s hliníkovým viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 10 alebo 25 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na odporúčanú prípravu a podanie koncentráту Levetiracetam Hospira pozri tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg a 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1: Príprava a podanie koncentráту Levetiracetam Hospira

Dávka	Použitý objem	Objem rozpúšťadla	Čas infúzie	Frekvencia podávania	Celková denná dávka
250 mg	2,5 ml (polovica 5 ml injekčnej liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	500 mg/deň
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekčná liekovka)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	1 000 mg/deň
1 000 mg	10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	2 000 mg/deň
1 500 mg	15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	3 000 mg/deň

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Zistilo sa, že Levetiracetam Hospira koncentrát na infúzny roztok t je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný pri zmiešaní s nasledovnými rozpúšťadlami:

- Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerov injekčný roztok s laktátom
- 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy

Liek s výskytom častíc alebo zmenou farby sa nemá používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. januára 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2018

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka s 10 alebo 25 injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
levetiracetam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg/5 ml levetiracetamu.
Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

500 mg/5 ml

10 injekčných liekoviek

25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie
Pred použitím nariediť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Použite ihneď po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka s 5 ml****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilný koncentrát
levetiracetam
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Použite ihneď po zriedení.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 mg/5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok levetiracetam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete vy alebo vaše dieťa používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Levetiracetam Hospira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Levetiracetam Hospira
3. Ako sa Levetiracetam Hospira podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Levetiracetam Hospira
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Levetiracetam Hospira a na čo sa používa

Levetiracetam je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Levetiracetam Hospira sa používa:

- samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (krče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
- ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
 - parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí vo veku od 4 rokov,
 - myoklonických záchvatov (krátke záškľby svalov alebo skupiny svalov) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou,
 - primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (veľké záchvaty vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetické príčiny).

Levetiracetam Hospira koncentrát na infúzny roztok je alternatíva pre pacientov, u ktorých nie je dočasne možné podanie antiepileptika levetiracetamu ústami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Levetiracetam Hospira

Nepoužívajte Levetiracetam Hospira

- ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Levetiracetam Hospira, obráťte sa na svojho lekára

- Ak máte ťažkosti s obličkami, dodržujte pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
- Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, povedzte to svojmu lekárovi.
- U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Levetiracetam Hospira, sa vyskytli myšlienky na sebapoškodzovanie a samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte v rodinnej alebo svojej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný na elektrokardiograme) alebo keď máte ochorenie a/alebo užívate lieky, kvôli ktorým ste náchylný na nepravidelný srdcový tep alebo na nerovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

- Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
- Zhoršenie epilepsie:
Zriedkavo sa môžu vaše záchvaty zhoršiť alebo k nim môže dochádzať častejšie, najmä počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Ak u vás dôjde ku ktorémukoľvek z týchto nových príznakov počas užívania Levetiracetam Hospira, čo najskôr navštívte lekára.
Pri veľmi zriedkavej forme epilepsie s včasným nástupom (epilepsia súvisiaca s mutáciami SCN8A), ktorá spôsobuje viaceré druhy záchvatov a stratu zručností, môžete spozorovať, že záchvaty pretrvávajú alebo sa zhoršia počas liečby.

Ak sa u vás počas používania Levetiracetam Hospira vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

Deti a dospelávajúci

- Levetiracetam Hospira nie je určený na liečbu detí a dospelávajúcich do 16 rokov samostatne (v monoterapii).

Iné lieky a Levetiracetam Hospira

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako prehánadlo) 1 hodinu pred a 1 hodinu po použití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam Hospira môžete používať počas tehotenstva len v prípade, že ho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný. Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť. Dve štúdie nenaznačujú zvýšené riziko autizmu alebo mentálneho postihnutia u detí narodených matkám liečeným levetiracetamom počas tehotenstva. Dostupné údaje týkajúce sa vplyvu levetiracetamu na vývoj nervovej sústavy u detí sú však obmedzené. Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Levetiracetam Hospira môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať akékoľvek stroje alebo zariadenia, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým si nie ste istý, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

Levetiracetam Hospira obsahuje sodík

Jedna maximálna jednorazová dávka koncentrátu Levetiracetam Hospira obsahuje 2,5 mmol (alebo 57 mg) sodíka (0,8 mmol (alebo 19 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke). To sa rovná 2,85 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu. Je to potrebné vziať do úvahy, ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako sa Levetiracetam Hospira podáva

Levetiracetam Hospira vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra vo forme intravenózneho infúzie. Levetiracetam Hospira sa musí podávať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

Intravenózna forma je alternatíva k perorálnemu podaniu. Môžete prejsť z liečby filmom obalenými tabletami alebo roztokom na podanie ústami na liekovú formu podávanú vnútrožilovo alebo opačne bez úpravy dávky. Vaša celková denná dávka a častosť podávania zostanú rovnaké.

Prídavná liečba a monoterapia (vo veku od 16 rokov)

Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou:

Odporúčaná dávka: medzi 1 000 mg a 3 000 mg každý deň.

Ak začínate užívať Levetiracetam Hospira po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.

Dávka u detí (4 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:

Odporúčaná dávka: medzi 20 mg na kg telesnej hmotnosti a 60 mg na kg telesnej hmotnosti každý deň.

Spôsob a cesta podania:

Levetiracetam Hospira je na intravenózne použitie.

Odporúčaná dávka sa musí riediť v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať infúziou počas 15 minút.

Pre lekárov a zdravotné sestry sú podrobnejšie pokyny na použitie Levetiracetamu Hospira uvedené v časti 6.

Trvanie liečby:

- Nie sú žiadne skúsenosti s vnútrožilovým podávaním levetiracetamu počas obdobia dlhšieho ako 4 dni.

Ak prestanete používať Levetiracetam Hospira

Pri ukončovaní liečby, podobne ako pri iných antiepileptických liekoch, sa má liečba Levetiracetamom Hospira ukončovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov. Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Levetiracetamom Hospira, poučí vás, ako liečbu Levetiracetamom Hospira ukončiť postupne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšie oddelenie pohotovosti, ak u seba spozorujete:

- slabosť, závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o prejavy závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje rozšírenie kožnej vyrážky s vysokou teplotou, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvných testoch a zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek (eozinofília), zväčšenie lymfatických uzlín a postihnutie iných telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami [Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS])
- príznaky ako nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, keďže môže ísť o prejav náhleho zníženia funkcie obličiek
- kožnú vyrážku, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzerat' ako malé terče (v strede tmavé škvrny obklopené svetlejšou oblasťou s tmavým prstencom okolo okraja) (*multiformný erytém*)
- rozšírenú vyrážku s pľuzgiermi a odlupujúcou sa kožou hlavne okolo úst, nosa, očí a genitálií (*Stevensov-Johnsonov syndróm*),
- závažnejšiu formu vyrážky spôsobujúcu odlupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*),
- prejavy závažných mentálnych zmien, alebo ak si niekto vo vašom okolí všimne prejavy zmätenosti, somnolencie (ospalosť), amnézie (strata pamäti), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajného správania alebo iné neurologické prejavy vrátane mimovoľných alebo nekontrolovaných pohybov. Môže ísť o príznaky encefalopatie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky ako je ospalosť, únava a závrat vyskytovať častejšie. Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- nazofaryngitída;
- somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- anorexia (strata chuti do jedla);
- depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
- kŕče, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (mimovoľné trasenie);
- vertigo (pocit točenia);
- kašeľ;
- bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
- vyrážka;
- asténia (telesná slabosť)/únava (vyčerpanosť).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
- zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácie, hnev, zmätenosť, záchvaty paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, nepokoj;
- amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladenie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
- diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
- zvýšené/nezvyčajné hodnoty testov pečenej funkcie;
- vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
- svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
- úrazy.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- infekcia;
- znížený počet všetkých typov krviniek;
- závažné alergické reakcie (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinkeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla]);
- znížená koncentrácia sodíka v krvi;
- samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
- delírium;
- encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
- záchvaty sa môžu zhoršiť alebo môžu byť častejšie;
- nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
- zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
- pankreatitída;
- zlyhanie pečene, hepatitída (zápal pečene);
- náhle zníženie funkcie obličiek;
- kožná vyrážka, ktorá môže vytvárať pľuzgiere a vyzerá ako malé terčiky (v strede tmavé bodky sú obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém), rozsiahla vyrážka s pľuzgiermi a olupovaním kože, najmä okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (toxická epidermálna nekrolýza);
- rabdomyolýza (rozpad svalového tkaniva) a s ňou spojené zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi. Prevalencia je výrazne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín;
- krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
- kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb

- opakované nežiaduce myšlienky alebo pocity alebo nutkanie robiť niečo znova a znova (obsedantno-kompulzívna porucha).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Levetiracetam Hospira

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Levetiracetam Hospira obsahuje

- Liečivo je levetiracetam. Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekcie (pozri časť 2 „Levetiracetam Hospira obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Levetiracetam a obsah balenia

Levetiracetam Hospira koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číra, bezfarebná, sterilná tekutina.

Levetiracetam Hospira koncentrát na infúzny roztok je balený v papierovej škatuľke po 10 alebo 25 injekčných liekoviek s obsahom 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na správne použitie Levetiracetamu Hospira sú uvedené v časti 3.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu Levetiracetam Hospira obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentrátu 100 mg/ml). Pozri tabuľku 1 na odporúčanú prípravu a podanie koncentrátu

Levetiracetam Hospira na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie koncentrátu Levetiracetam Hospira

Dávka	Použitý objem	Objem rozpúšťadla	Čas infúzie	Frekvencia podávania	Celková denná dávka
250 mg	2,5 ml (polovica 5 ml injekčnej liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	500 mg/deň
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekčná liekovka)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	1 000 mg/deň
1 000 mg	10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	2 000 mg/deň
1 500 mg	15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	3 000 mg/deň

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Čas použiteľnosti:

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného lieku v PVC vakoch bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 30 °C a pri teplote 2 až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevytvoruje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas skladovania a podmienky uchovávania sú zodpovednosťou používateľa.

Zistilo sa, že koncentrát Levetiracetam je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný pri zmiešaní s nasledovnými rozpúšťadlami:

- Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerov injekčný roztok s laktátom
- 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy