

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infúzny koncentrát

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

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levetiracetam SUN 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 SUN 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 Levetiracetamu SUN je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je realizovateľné perorálne podanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba Levetiracetamom sa môže začať buď intravenóznym alebo perorálnym podaním. Prechod z intravenózneho na perorálne podanie a 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 to uvedené nižšie.

Všetky indikácie

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

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. Možno však podávať nižšiu začiatočnú 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 (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.

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

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 dospievajúcich 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 štúdiu 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 dospelých, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich 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 (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 – 79	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 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 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 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 0,1 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 SUN u detí a dospelých vo veku do 16 rokov ako monoterapie 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 perorálnym roztokom.

(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 infúzneho koncentrátu Levetiracetam SUN 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 podania

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť 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 si 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

Podávanie 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 zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať 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 správania

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správania vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania takýchto správani je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné prerušenie liečby. V prípade zvažovania prerušenia si pozrite časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napät'ovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami 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). Musia to zohľadniť pacienti s kontrolovanou sodíkovou diétou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemá vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina

valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich 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. Možno očakávať, že ostatné lieky vylučované aktívnou tubulárnou sekréciou by tiež mohli znižovať renálny klírens metabolitu. Účinok levetiracetamu na probenecid sa nezisťoval a účinok levetiracetamu na ďalšie aktívne vylučované lieky, napr. NSAID, sulfónamidy a metotrexát nie je známy.

Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinyloestradiol 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. Keď 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 pridružených 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 len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii levetiracetamom *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

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 k významu dojčenia.

Fertilita

V štúdiách u zvierat 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnú individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu 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, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách. Z dôvodu obmedzenej expozície používania intravenózne levetiracetamu a pretože perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenózne levetiracetamu sa opierajú o perorálne používanie levetiracetamu.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich a detí 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
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia	
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopenia, leukopénia	Pancytopenia, neutropénia, agranulocytóza	
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)	
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia	
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie, delírium	Obsedantno-kompulzívna porucha ⁽²⁾
<u>Poruchy nervového systému</u>	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⁾	
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Predĺžený QT v elektrokardiograme	
<u>Poruchy dýchacej sústavy,</u>		Kašeľ			

TOS MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<u>hrudníka a mediastína</u>					
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída	
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída	
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne zlyhanie obličiek	
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém	
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi ⁽³⁾	
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava			
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			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 eozinofíliou 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 alopécie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopenie 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 predĺženiach štúdií, 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 štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, 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 detských a dospelých 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 dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (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, agresia, 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 acetamid), 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 prenos 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 naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolíni. 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, žeby 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 (vo veku 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a mala 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 „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať 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 diferenciacia 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 štúdií 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 placebo kontrolovannej štúdií 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 štúdií bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebo 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 placebo kontrolovannej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (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 štúdií 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 placebo 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 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- i 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 akejkolvek 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 podaných 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 P_{450} nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je 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 P_{450} (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronových 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, SULT1E1 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 je 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 zlyhania 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 myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové 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

Octan sodný trihydrát
Kyselina octová ľadová
Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas skladovania po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

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

Levetiracetam SUN je balený v bezfarebnej sklenej injekčnej liekovke v tvare trubice (typ I) s 20 mm sivou brómbutylovou gumenou zátkou a utesnený bielym hliníkovým tesniacim viečkom. Každá škatuľa obsahuje 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na odporúčanú prípravu a podanie koncentráту Levetiracetamu SUN pozri tabuľku 1 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 koncentráту Levetiracetamu SUN

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 SUN koncentrát pre infúzny roztok je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný najmenej 24 hodín, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami v PVC vakoch pri kontrolovanej izbovej teplote 15 – 25 °C.

Rozpúšťadlá:

- 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.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/741/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. prosince 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14 november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ 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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného(zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží PSUR tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods.7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa s 10 injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infúzny koncentrát
levetiracetamu

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky sú octan sodný trihydrát, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekciu.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

500 mg/5 ml

10 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútrožilové použitie.

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 okamžite po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/741/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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) PODANIA

Levetiracetam SUN 100 mg/ml sterilný koncentrát
levetiracetamu
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Použite okamžite po zriedení.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

500 mg/5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Levetiracetam SUN 100 mg/ml infúzny koncentrát levetiracetam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať vy alebo vaše dieťa 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 zdravotnú sestru.
- 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 pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Levetiracetam SUN a na čo sa používa

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

Levetiracetam SUN 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 (kŕče). 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.
- s inými antiepileptikami (prídavná liečba) na liečbu:
 - parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat 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 SUN infúzny koncentrát sa môže použiť v prípade, že dočasne nie je možné perorálne podanie levetiracetamu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vám podajú Levetiracetam SUN

Nepoužívajte Levetiracetam SUN

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

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podajú Levetiracetam SUN

- ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
- ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo sa u vášho dieťaťa vyskytne neočakávaný rozvoj puberty, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- u niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Levetiracetam SUN, sa vyskytli myšlienky na seba poškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo myšlienok o spáchaní samovraždy, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenú rovnováhu 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:
Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky.
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 užívania Levetiracetam SUN vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci

Levetiracetam SUN nie je určená na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

Iné lieky a Levetiracetam SUN

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 laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať 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 svojim lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Levetiracetam SUN môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

Levetiracetamu SUN obsahuje sodík

Jedna maximálna jednorazová dávka koncentrátu Levetiracetamu SUN obsahuje 2,5 mmol (alebo 57 mg) sodíka (0,8 mmol (alebo 19 mg) sodíka v injekčnej liekovke). To je potrebné brať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s obmedzeným obsahom sodíka.

3. Ako sa Levetiracetam SUN podáva

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

Intravenózna forma je alternatíva perorálnej formy. K prechodu z jednej formy do druhej u vás môže dôjsť bez úpravy dávky. Vaša celková denná dávka a frekvencia 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:

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

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

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 SUN je na intravenózne použitie.

Odporúčaná dávka sa má riediť najmenej v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať infúziou počas 15 minút. Pre lekárov a zdravotné sestry sú podrobnejšie pokyny na použitie Levetiracetamu SUN uvedené v časti 6.

Dĺžka liečby:

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

Ak prestanete používať Levetiracetam SUN

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ak u seba spozorujete:

- slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
- príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeňových enzýmov v krvných testoch a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť ku zväčšeniu lymfatických uzlín a postihnutiu iných telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi [DRESS])
- príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
- kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčiky (v strede tmavé bodky)

- obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozsiahlu vyrážku s plúzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)
- závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- príznaky závažných psychických zmien alebo stavu, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnolencia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnutia mozgu (encefalopatia).

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 (zápal nosohltana);
- somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

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

Menej časté: môžu postihovať až 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, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;
- amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladienie 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 až 1 z 1 000 osôb

- infekcia;
- znížený počet všetkých typov krviniek;
- závažné reakcie z precitlivenosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho 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 sa môžu objaviť častejšie;

- nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
- zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
- pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy);
- zlyhanie pečene, hepatitída (žltáčka);
- náhle zníženie funkcie obličiek;
- kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pluzgiere a vyzerá ako malé terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s *pluzgiermi* a olupovaním kože, hlavne 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 tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší 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 SUN

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a kartónovej škatuli 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 SUN obsahuje

- Liečivo je levetiracetam. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.
- Ďalšie zložky sú octan sodný trihydrát, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekciu.

Ako vyzerá Levetiracetam SUN a obsah balenia

Levetiracetam SUN infúzny koncentrát (sterilný koncentrát) je číra, bezfarebná tekutina. Koncentrát Levetiracetamu SUN infúzny koncentrát je balený v papierovej krabičke po 10 injekčných liekoviek s obsahom 5 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/

Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/NederlandNiederlande/Países Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Italia

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

Polska

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

România

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

Slovenija

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {mesiac 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 SUN sú uvedené v časti 3.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu Levetiracetamu SUN obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentrátu 100 mg/ml). Na odporúčanú prípravu a podanie koncentrátu Levetiracetamu SUN pozri tabuľku 1 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 Levetiracetamu SUN

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 po zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas použiteľnosti po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Zistilo sa, že koncentrát Levetiracetamu SUN je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami na najmenej 24 hodín a uchováva sa v PVC vakoch pri kontrolovanej izbovej teplote 15 – 25 °C.

Rozpúšťadlá:

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