

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 1,50 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 0,15 mg propilparahidroksibenzoata (E216), 290 mg tekočega maltitola (E965), 3,26 mg propilenglikola (E 1520) in 0,25 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, blede rumenkasto-rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group je indicirano kot monoterapija za zdravljenje epileptičnih napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih od 16 let starosti z novoodkrita epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group je indicirano kot dopolnilno zdravilo

- za zdravljenje epileptičnih napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, ki imajo epilepsijo.
- za zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, ki imajo juvenilno mioklonično epilepsijo.
- za zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, ki imajo idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Parcialni napadi

Priporočeni odmerek za samostojno zdravljenje (od 16 let starosti) in dopolnilno zdravljenje je enak, kot je navedeno spodaj.

Vse indikacije

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. S tem odmerkom se lahko začne prvi dan zdravljenja. Vendar pa se lahko na podlagi zdravnikove ocene zmanjšanja epileptičnih napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki daje manjši začetni odmerek 250 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih se ga lahko poveča na 500 mg dvakrat na dan.

Glede na klinični odziv in prenašanje je mogoče dnevni odmerek povečati do 1500 mg dvakrat na dan. Odmerek se lahko spreminja v 250-mg ali 500-mg povečanjih ali zmanjšanj dvakrat na dan na dva do štiri tedne.

Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg, in otroci od 1 meseca starosti

Zdravnik mora predpisati najbolj primerno farmacevtsko obliko, obliko pakiranja in jakost v skladu s telesno maso, starostjo in odmerkom. Za prilagajanje odmerka glede na telesno maso glejte poglavje *Pediatrična populacija*.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti je priporočljivo zdravljenje opustiti postopno (*npr.* pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva tedna do štiri tedne; pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna; pri dojenčkih (mlajših od 6 mesecev): zmanjšanje odmerka ne sme preseči 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna).

Posebne skupine bolnikov

Starejši (65 let in več)

Starejšim bolnikom s slabšim delovanjem ledvic je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte "Okvara ledvic", spodaj).

Okvara ledvic

Dnevni odmerek je treba individualno prilagoditi glede na delovanje ledvic.

Za odrasle bolnike glejte naslednjo preglednico in prilagodite odmerek, kot je označeno. Za uporabo te odmerne preglednice je treba oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je mogoče pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po naslednji formuli:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{starost (let)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{kreatinin v serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

Nato se CLcr prilagodi glede na telesno površino takole:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{telesna površina osebe (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Prilagoditev odmerka pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg in okvarjenim delovanjem ledvic:

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Odmerek in pogostnost
Normalno	≥ 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
Blago	50-79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
Zmerno	30-49	250 do 750 mg dvakrat na dan
Hudo	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan

Bolniki s končno odpovedjo ledvic na dializi ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾
---	---	---

⁽¹⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv polnilni odmerek 750 mg.

⁽²⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 250 do 500 mg.

Otrokom z okvaro ledvic je treba odmerek levetiracetam prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti očistek tega zdravila je povezan z delovanjem ledvic. Priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic.

CLcr v ml/min/1,73 m² je mogoče pri odraslih, otrocih in dojenčkih oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po naslednji formuli (Schwartzova formula):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{telesna višina (cm)} \times \text{ks}}{\text{kreatinin v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pri donošenih dojenčkih do 1 leta starosti, ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let, in pri mladostnicah, ks = 0,7 pri mladostnikih

Prilagoditev odmerka pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic

Skupina	Kreatinin očistek (ml/min/1,73m ²)	Odmerek in pogostnost ⁽¹⁾	
		Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev	Dojenčki od 6 do 23 mesecev, otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg
Normalno	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
Blago	50-79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
Zmerno	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
Hudo	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
Bolniki s končno odpovedjo ledvic na dializi	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan ^{(2) (4)}	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Zdravilo Levetiracetam Actavis Group peroralna raztopina je treba uporabljati za odmerke, manjše od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in se priporočenega odmerjanja zato ne more doseči z večimi tabletami in za bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet.

⁽²⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv polnilni odmerek 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv polnilni odmerek 15 mg/kg (0,15 mg/kg).

⁽⁴⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko očistek kreatinina podceni stopnjo odpovedi ledvic. Če je očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m², je zato priporočljivo 50 % zmanjšanje dnevnega vzdrževalnega odmerka.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora predpisati najprimernejšo farmacevtsko obliko, pakiranje in jakost glede na starost, telesno maso in odmere.

Peroralna raztopina ima prednost pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let. Poleg tega jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za uvodno zdravljenje otrok, ki tehtajo manj kot 25 kg, bolnikov, ki ne morejo pogoltniti tablet, in za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg. V vseh teh primerih se mora uporabiti zdravilo Levetiracetam peroralna raztopina.

Monoterapija

Varnost in učinkovitost monoterapije z levetiracetamom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16. let, nista ugotovljeni.

Na razpolago ni nobenih podatkov.

Mladostniki (od 16 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več, s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje z na novo diagnosticirano epilepsijo
Glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Dodatno zdravljenje dojenčkov, starih od 6 do 23 mesecev, otrok (v starosti od 2 do 11 let) in mladostnikov (v starosti od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg

Začetni terapevtski odmerek je 10 mg/kg dvakrat na dan.

Glede na klinični odziv in prenašanje se lahko odmerek povečuje za 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka 2 tedna do 30 mg/kg dvakrat na dan. Spremembe odmerka ne smejo preseči povečanja ali zmanjšanja 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna. Za vse indikacije je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

Odmerek za otroke, ki tehtajo 50 kg ali več je enak kot za odrasle za vse indikacije. Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Priporočila za odmerjanje pri dojenčkih od 6. meseca starosti, otrocih in mladostnikih:

Telesna masa	Začetni odmerek: 10 mg/kg dvakrat na dan	Največji odmerek: 30 mg/kg dvakrat na dan
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrat na dan	180 mg (1,8 ml) dvakrat na dan
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrat na dan	300 mg (3 ml) dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrat na dan	450 mg (4,5 ml) dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrat na dan	600 mg (6 ml) dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
od 50 kg ⁽²⁾ naprej	500 mg dvakrat na dan	1500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otrocih, ki tehtajo 25 kg ali manj je treba zdravljenje po možnosti začeti z zdravilom Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina.

⁽²⁾ Odmerek za otroke in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je enak kot za odrasle.

Dodatno zdravilo za dojenčke od 1 meseca do manj kot 6 mesecev starosti

Začetni terapevtski odmerek je 7 mg/kg dvakrat na dan.

Odmerek se lahko povečuje za 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna do priporočenega odmerka 21 mg/kg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Spremembe odmerka ne smejo preseči zvečanja ali zmanjšanja za 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna.

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek.

Pri dojenčkih je treba zdravljenje začeti z zdravilom Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina.

Priporočila za odmerjanje pri dojenčkih v starosti od 1 meseca do manj kot 6 mesecev:

Telesna masa	Začetni odmerek: 7 mg/kg dvakrat na dan	Največji odmerek: 21 mg/kg dvakrat na dan
4 kg	28 mg (0,3 ml) dvakrat na dan	84 mg (0,85 ml) dvakrat na dan
5 kg	35 mg (0,35 ml) dvakrat na dan	105 mg (1,05 ml) dvakrat na dan
7 kg	49 mg (0,5 ml) dvakrat na dan	147 mg (1,5 ml) dvakrat na dan

Na voljo so tri pakiranja:

- 300-ml steklenica z 10-ml peroralno brizgo (ki vsebuje do 1000 mg levetiracetama) z odmernimi oznakami na 0,25 ml (to ustreza 25 mg). To pakiranje je treba predpisati otrokom, starim 4 leta ali več, mladostnikom in odraslim.
- 300-ml steklenica s 3-ml peroralno brizgo (ki vsebuje do 300 mg levetiracetama) z odmernimi oznakami na 0,1 ml (to ustreza 10 mg). Da bi zagotovili točnost odmerjanja, je treba to pakiranje predpisati dojenčkom in majhnim otrokom v starosti od 6 mesecev do manj kot 4 leta.
- 300-ml steklenica z 1-ml peroralno brizgo (ki vsebuje do 100 mg levetiracetama) z odmernimi oznakami na 0,05 ml (to ustreza 5 mg). Da bi zagotovili točnost odmerjanja, je treba to pakiranje predpisati dojenčkom v starosti od 1 meseca do manj kot 6 mesecev.

Način uporabe

Peroralno raztopino je mogoče razredčiti v kozarcu vode ali dojenčkovi steklenički; zdravilo se lahko vzame s hrano ali brez hrane. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino, kakšen drug pirolidonski derivat ali katero od pomožnih snovi, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ledvično okvaro

V primeru uporabe levetiracetama pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko potrebna prilagoditev odmerka. Bolnikom s hudo okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Akutna poškodba ledvic

Uporaba levetiracetama je bila zelo redko povezana z akutno poškodbo ledvic, ki se lahko pojavi v razponu od nekaj dni do nekaj mesecev od uporabe.

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo

levetiracetama. Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki imajo močno slabost, pireksijo, ponavljajoče okužbe ali motnje v koagulaciji (poglavje 4.8).

Samomor

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili (vključno z levetiracetamom) so bili opisani samomor, poskus samomora, samomorilno razmišljanje in vedenje. Metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj antiepileptičnih zdravil je pokazala tudi majhno povečanje tveganja samomorilnih misli in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan.

Bolnike je zato treba kontrolirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja ali vedenja; v poštev pride ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilno razmišljanje ali vedenje.

Nenormalno in nasilno vedenje

Levetiracetam lahko povzroči psihotične simptome in vedenjske spremembe, vključno z razdražljivostjo in agresivnostjo. Bolnike, zdravljene z levetiracetamom, je treba spremljati glede razvoja psihiatričnih znakov, ki kažejo na pomembne spremembe v razpoloženju in/ali spremembe osebnosti. Če so take spremembe vedenja opažene, je treba razmisliti o prilagoditvi zdravljenja ali postopni prekinitvi zdravljenja. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Poslabšanje epileptičnih napadov

Kot pri drugih vrstah antiepileptikov se lahko tudi pri levetiracetamu redko poslabša pogostnost ali resnost epileptičnih napadov. O tem paradoksnem učinku so večinoma poročali v prvem mesecu po uvedbi levetiracetama ali povečanju odmerka in je bil po prekinitvi zdravljenja ali ob zmanjšanju odmerka reverzibilen. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru poslabšanja epilepsije takoj posvetujejo z zdravnikom.

Pri bolnikih z epilepsijo, povezano z mutacijami genov, ki kodirajo za alfa 8 - podenote napetostno odvisnega natrijevega kanala (SCN8A), so na primer poročali o pomanjkanju učinkovitosti ali poslabšanju napadov.

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Med spremljanjem po začetku trženja zdravila so bili opaženi redki primeri podaljšanja intervala QT na EKG. Levetiracetam je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc, pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi srca ali motnjami elektrolitov.

Pediatrični bolniki

Podatki, ki so na voljo za otroke, ne kažejo vpliva na rast in puberteto. Vendar dolgoročni vplivi na učenje, inteligenco, rast, endokrino delovanje, puberteto in zmožnost imeti otroke pri otrocih ostajajo neznani.

Pomožne snovi

Metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216)
Zdravilo Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Tekoči maltitol

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina vsebuje tekoči maltitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Propilenglikol (E1520)

Vsak mililiter zdravila Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina vsebuje 3,26 mg propilenglikola (E1520).

Sočasno jemanje katerega koli substrata alkoholdehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptična zdravila

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij pri odraslih kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo obstoječih antiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona) in da ta antiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

Tako kot pri odraslih tudi pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo do 60 mg levetiracetama na kilogram na dan, ni dokazov o klinično pomembnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (starih od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilno zdravljenje s peroralnim levetiracetamom ni vplivalo na koncentracijo sočasno uporabljenega karbamazepina in valproata v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja. So pa podatki pokazali 20 % večji očistek levetiracetama pri otrocih, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili, ki inducirajo encime. Odmerka ni treba prilagoditi.

Probenecid

Za probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki blokira ledvično tubularno sekrecijo, je dokazano, da zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka majhna.

Metotreksat

Poročali so, da sočasna uporaba levetiracetama in metotreksata zmanjša očistek metotreksata, zaradi česar je koncentracija metotreksata v krvi povišana/podaljšana do potencialno toksična. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije metotreksata in levetiracetama v krvi.

Peroralni kontraceptivi in druga farmakokinetična medsebojna delovanja

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na farmakokinetiko levetiracetama.

Odvajala

Opisani so bili posamezni primeri zmanjšane učinkovitosti levetiracetama, če je bilo sočasno s peroralnim levetiracetamom uporabljeno osmotsko odvajalo makrogol. Zato se makrogola ne sme vzeti eno uro pred zaužitjem levetiracetama in še eno uro po zaužitju.

Hrana in alkohol

Hrana ni spremenila deleža absorpcije levetiracetama, je pa rahlo zmanjšala hitrost absorpcije. Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora svetovati zdravnik specialist. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba ponovno pretehtati zdravljenje z levetiracetamom. Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe levetiracetama izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti samostojno zdravljenje, ker je lahko zdravljenje z več antiepileptiki (odvisno od antiepileptika) povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot samostojno zdravljenje.

Nosečnost

Veliko podatkov, pridobljenih v obdobju trženja, o nosečnicah, ki so bile izpostavljene samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom (več kot 1800, od katerih jih je bilo več kot 1500 izpostavljenih med prvim trimesečjem), ne kažejo na povečanje tveganja za večje prirojene malformacije. O nevrološkem razvoju otrok, ki so bili *in utero* izpostavljeni levetiracetamu, uporabljenem samostojno, so na voljo samo omejeni dokazi. Vendar pa trenutne epidemiološke študije (pri približno 100 otrocih) ne kažejo na povečano tveganje za nevrološko razvojne motnje ali zaostalosti.

Levetiracetam se lahko uporablja med nosečnostjo, če se po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to klinično potrebno. V tem primeru se priporoča najmanjši učinkovit odmerek.

Fiziološke spremembe lahko med nosečnostjo vplivajo na koncentracijo levetiracetama. Med nosečnostjo so opažali znižanje koncentracije levetiracetama v plazmi. To znižanje je izrazitejše v tretjem trimesečju (do 60 % izhodiščne koncentracije pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično vodenje nosečnic, zdravljenih z levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se pri človeku izloča v materinem mleku, zato dojenje ni priporočljivo. Če pa je zdravljenje z levetiracetamom med obdobjem dojenja potrebno, je treba koristiti in tveganja takšnega zdravljenja pretehtati upoštevaje pomen dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni in potencialno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Levetiracetam ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ker se individualna občutljivost razlikuje, se lahko nekaterim bolnikom pojavijo zaspanost ali drugi simptomi, povezani z osrednjim živčevjem, zlasti na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Zato je pri priporočljivi previdnosti pri bolnikih, ki izvajajo dejavnosti, pri katerih je potrebna pozornost, npr. upravljajo vozila ali stroje.

Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, dokler se ne izkaže, da njihova sposobnost za opravljanje takšnih dejavnosti ni prizadeta.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Profil neželenih učinkov, ki je opisan spodaj, temelji na analizi združenih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj za vse preučevane indikacije, v katerih so z levetiracetamom zdravili 3416 bolnikov. Ti podatki so dopolnjeni s podatki iz ustreznih odprtih, razširjenih študij o uporabi levetiracetama ter s postmarketinškimi podatki. Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah (pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starejših od 1 meseca) in med obdobjem trženja, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti in njihova pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

MedDRA organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	nazofaringitis			okužba	
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza	
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)	
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija	
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresija, sovražnost/agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, stanje zmedenosti, napad panike, čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor, osebnostne motnje, motnje mišljenja, delirij	obsesivno-kompulzivna motnja**
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom	

MedDRA organski sistem	<u>Pogostnost</u>				
	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>	<u>Zelo redki</u>
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamegljen vid		
<u>Ušesne bolezni,</u> <u> vključno z</u> <u> motnjami</u> <u> labirinta</u>		vertoglavica			
<u>Srčne bolezni</u>				podaljšanje intervala QT na elektrokardio- gramu	
<u>Bolezni dihal,</u> <u> prsnega koša in</u> <u> mediastinalnega</u> <u> prostora</u>		kašelj			
<u>Bolezni</u> <u> prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis	
<u>Bolezni jeter,</u> <u> žolčnika in</u> <u> žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis	
<u>Bolezni sečil</u>				akutna poškodba ledvic	
<u>Bolezni kože in</u> <u> podkožja</u>		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Bolezni</u> <u> mišično-</u> <u> skeletnega</u> <u> sistema in</u> <u> vezivnega tkiva</u>			mišična oslabelost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi*	
<u>Splošne težave</u> <u> in spremembe</u> <u> na mestu</u> <u> aplikacije</u>		astenija/utrujenost			
<u>Poškodbe in</u> <u> zastrupitve in</u> <u> zapleti pri</u> <u> posegih</u>			poškodba		

*Prevalenca je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

**Pri postmarketinškem spremljanju so opazili zelo redke primere razvoja obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri bolnikih z OKM ali psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje neješčnosti je večje, če je hkrati z levetiracetamom uporabljen topiramata. V več primerih alopecije so opazili njeno izginotje po prenehanju uporabe levetiracetama. Supresija kostnega mozga je bila identificirana v nekaterih primerih pancitopenije.

Primeri encefalopatije so se običajno pojavili na začetku zdravljenja (od nekaj dni do nekaj mesecev) in so bili reverzibilni, ko se je zdravljenje prekinilo.

Pediatrični bolniki

Skupno 190 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah. Od tega so 60 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah so zdravili 645 bolnikov, starih od 4 do 16 let; od tega so 233 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V obeh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so podatki dopolnjeni s postmarketinškimi izkušnjami pri uporabi levetiracetama.

Poleg tega je bilo v obdobju po začetku trženja zdravila, 101 dojenčkov, mlajših od 12 mesecev, vključenih v varnostno študijo. Pri dojenčkih z epilepsijo, mlajših od 12 mesecev niso ugotovili nobenih novih pomislekov glede varnosti za levetiracetam.

Profil neželenih učinkov levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Pri pediatričnih bolnikih so bili podatki o varnosti iz s placebom nadzorovanih študij skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih. Razlika je bila le pri vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkih, ki so bili pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pogostejše kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, poročali o bruhanju (zelo pogosto, 11,2 %), agitaciji (pogosto, 3,4 %), nihanjih razpoloženja (pogosto, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto, 1,7 %), agresiji (pogosto, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto, 5,6 %) in letargiji (pogosto, 3,9 %). Pogostejše kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom kontrolirana pediatrična študija varnosti (z načrtom ugotavljanja neinferiornosti) je ocenila kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama pri otrocih, starih od 4 do 16 let in z napadi s parcialnim izvorom. Ugotovila je, da se levetiracetam v populaciji-po-protokolu ni razlikoval (ni bil inferioren) od placeba, kar zadeva spremembo sestavljene ocene *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*. Rezultati, povezani z vedenjskim in čustvenim funkcioniranjem, so pri prejemnikih levetiracetama pokazali poslabšanje agresivnega vedenja, standardizirano in sistematično merjenega z validiranim instrumentom (CBCL – *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Vendar se preiskovancem, ki so jemali levetiracetam v dolgoročni, odprti spremljevalni študiji, v povprečju vedenjsko in čustveno delovanje ni poslabšalo; še zlasti mere agresivnega vedenja niso bile slabše kot izhodiščno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V primerih prevelikega odmerjanja levetiracetama so opazili zaspanost, agitiranost, agresivnost, depresirano raven zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju je mogoče želodec izprazniti z izpiranjem želodca ali sprožitvijo bruhanja. Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 % in primarnega presnovka 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX14

Zdravilna učinkovina levetiracetam je pirolidinski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida) in kemično ni soroden obstoječim antiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še ni povsem pojasnjen. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa. Študije *in vitro* so pokazale, da levetiracetam vpliva na raven Ca^{2+} v nevronu z delnim zavrtjem tokov Ca^{2+} tipa N in z zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga v nevronu. Poleg tega delno odpravi zmanjšanje z GABA in glicinom uravnanih tokov, povzročenih s cinkom β -karbolini. Razen tega so študije *in vitro* pokazale, da se levetiracetam veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. To vezavno mesto je sinaptična vezikularna beljakovina 2A, domnevno vključena v fuzijo veziklov in eksocitozo nevrottransmitterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo ranžirno razvrstitev afinitete za vezavo na sinaptično vezikularno beljakovino 2A, ki korelira z jakostjo antiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta izsledek kaže, da bi interakcija med levetiracetamom in sinaptično vezikularno beljakovino 2A lahko pripomogla k antiepileptičnemu mehanizmu delovanja tega zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam zavaruje pred napadi v širokem spektru živalskih modelov parcialnih in primarno generaliziranih napadov in ne deluje prokonvulzivno. Primarni presnovek ni aktiven. Pri človeku je delovanje pri parcialnih in generaliziranih epileptičnih motnjah (epileptiformna sprožitev/fotoparoksizmalni odziv) potrdilo široki predklinično ugotovljeni farmakološki profil levetiracetama.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje epileptičnih napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti z epilepsijo:

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah z odmerki 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg/dan, uporabljenih v dveh deljenih odmerkih, in s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Kumulativna analiza je pokazala, da je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje tedenske pogostnosti napadov parcialnega izvora v primerjavi z izhodiščem za 50 % ali več, ob stabilnih odmerkih (12/14 tednov) med prejemniki 1000 mg levetiracetama 27,7 %, 2000 mg 31,6 %, 3000 mg 41,3 % in med prejemniki placeba 12,6 %.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama ugotovljena z dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo, ki je zajela 198 bolnikov in v kateri je zdravljenje

trajalo 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek levetiracetama 60 mg/kg/dan (uporaba dvakrat na dan).

Zmanjšanje tedenske pogostnosti napadov parcialnega izvora v primerjavi z izhodiščem za 50 % ali več je doseglo 44,6 % prejemnikov levetiracetama in 19,6 % prejemnikov placeba. Med nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napadov vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napadov vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 mesec do manj kot 4 leta) je bila učinkovitost levetiracetama ugotovljena v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, ki je zajela 116 bolnikov in v kateri je zdravljenje trajalo 5 dni. V tej študiji so bolnikom predpisali dnevni odmerek peroralne raztopine 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg na podlagi sheme titriranja za njihovo starost. V tej študiji so pri dojenčkih, starih od 1 mesec do manj kot 6 mesecev, uporabili odmerek 20 mg/kg/dan s titriranjem do 40 mg/kg/dan, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 4 leta, pa odmerek 25 mg/kg/dan s titriranjem do 50 mg/kg/dan. Celotni dnevni odmerek je bil razdeljen na uporabo dvakrat na dan.

Primarna mera učinkovitosti je bil delež odzivnih bolnikov (bolnikov, ki so dosegli ≥ 50 % zmanjšanje povprečne dnevne pogostnosti napadov parcialnega izvora), kot ga je ocenil slepljen centralni pregledovalec z uporabo 48-urnega video EEG. Analiza učinkovitosti je zajela 109 bolnikov, ki so tako izhodiščno kot med obdobjem ocenjevanja imeli vsaj 24-urni video EEG. Kot odzivnih je bilo ocenjenih 43,6 % prejemnikov levetiracetama in 19,6 % prejemnikov placeba. Rezultati po starostnih skupinah se skladajo. Med nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov vsaj 6 mesecev, 7,8 % pa jih je bilo brez napadov vsaj 1 leto.

35 dojenčkov, starih manj kot 1 leto, s parcialnimi napadi, od katerih je bilo le 13 starih < 6 mesecev, je bilo vključenih v placebo kontrolirane klinične študije.

Monoterapija za zdravljenje epileptičnih napadov parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih od 16 let starosti z novoodkrto epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama v monoterapiji je bila ugotovljena v dvojno slepi študiji vzporednih skupin za oceno neinferiornosti s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR – *controlled release*) pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več z novoodkrto ali nedavno odkrito epilepsijo. Bolniki so smeli imeti le neizzvane napade parcialnega izvora ali generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so bili randomizirani na karbamazepin CR od 400 do 1200 mg/dan ali na levetiracetam od 1000 do 3000 mg/dan, zdravljenje pa je trajalo do 121 tednov, odvisno od odziva.

Stanje 6 mesecev brez napadov je doseglo 73,0 % prejemnikov levetiracetama in 72,8 % prejemnikov karbamazepina CR; korigirana absolutna razlika med zdravliloma je bila 0,2 % (95 % IZ: -7,8, 8,2). Več kot polovica preiskovancev je ostala brez napadov 12 mesecev (56,6 % prejemnikov levetiracetama in 58,5 % prejemnikov karbamazepina CR).

V študiji, ki odraža klinično prakso, je bilo mogoče antiepileptično zdravilo opustiti pri manjšem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 odraslih bolnikov od 69).

Dopolnilno zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama je bila ugotovljena v 16-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so imeli idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi v različnih sindromih. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg/dan, uporabljen v 2 deljenih odmerkih. Vsaj 50 % zmanjšanje dni z miokloničnimi napadi na teden so ugotovili pri 58,3 % prejemnikov levetiracetama in pri 23,3 % prejemnikov placeba. Med nadaljevalnim dolgoročnim zdravljenjem je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev 28,6 % bolnikov, vsaj 1 leto pa 21,0 % bolnikov.

Dopolnilno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

Učinkovitost levetiracetama je bila ugotovljena v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, ki je zajela odrasle, mladostnike in majhno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično kloničnimi (PGTC) napad v različnih sindromih (juvenilna monoklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z napadi grand mal ob prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg/dan za odrasle in mladostnike ter 60 mg/kg/dan za otroke; uporabljen je bil v 2 deljenih odmerkih. Pogostnost PGTC-napadov na teden se je zmanjšala za 50 % ali več pri 72,2 % prejemnikov levetiracetama in pri 45,2 % prejemnikov placeba. Med nadaljevalnim dolgoročnim zdravljenjem je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev 47,4 % bolnikov, vsaj 1 leto pa 31,5 % bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo topna in permeabilna spojina. Farmakokinetični profil je linearen, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajoči se uporabi ne spremeni. Ni znakov pomembne variabilnosti med spoloma, med rasami ali cirkadiano. Farmakokinetični profil pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z epilepsijo je primerljiv.

Zaradi popolne in linearne absorpcije je mogoče koncentracijo v plazmi predvideti na podlagi peroralnega odmerka levetiracetama, izraženega v mg/kg telesne mase. Zato koncentracije levetiracetama v plazmi ni treba kontrolirati.

Pri odraslih in otrocih so ugotovili pomembno korelacijo med koncentracijo v slini in plazmi (razmerje koncentracij slina/plazma je segala od 1 in 1,7 za peroralne tablete in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna peroralna biološka uporabnost je skoraj 100 %.

Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je dosežena 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v dveh dneh.

Največja koncentracija (C_{max}) je po enkratnem odmerku 1000 mg praviloma 31 µg/ml in po večkratnem odmerjanju 1000 mg dvakrat na dan 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; hrana ga ne spremeni.

Porazdelitev

Podatkov o porazdelitvi v tkiva pri človeku ni.

Ne levetiracetam ne njegov primarni presnovek nista pomembno vezana na beljakovine v plazmi (< 10 %).

Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg; ta vrednost je blizu celotni količini vode v telesu.

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnovi v veliki meri. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P₄₅₀ ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidroliza acetamidne skupine je merljiva v številnih tkivih, tudi v krvnih celicah. Presnovek ucb L057 je farmakološko neaktiven.

Ugotovljena sta še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidroksilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega obroča (0,9 % odmerka).

Na račun drugih, neidentificiranih sestavin gre le 0,6 % odmerka.

In vivo niso ugotovili enantiomerne interkonverzije ne pri levetiracetamu ne pri njegovem primarnem presnovku.

Dokazano je, da levetiracetam in njegov primarni presnovek *in vitro* ne zavirata aktivnosti glavnih izooblik človeškega jetrnega citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 in UGT1A6) in epoksid-hidroksilaze. Poleg tega levetiracetam *in vitro* ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V humanih jetrnih celicah v kulturi je levetiracetam na CYP1A2, SULT1E1 in UGT1A1 vplival le malo ali sploh ne, blago pa je induciral CYP2B6 in CYP3A4. Podatki *in vitro* in podatki o medsebojnem delovanju s peroralnimi kontraceptivi, digoksinom in varfarinom *in vivo* kažejo, da *in vivo* ni pričakovati bistvene indukcije encimov. Zato medsebojno delovanje levetiracetama drugimi snovmi ali drugih snovi z njim ni verjetno.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ± 1 ura in se ne spreminja z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo. Povprečni skupni telesni očistek je 0,96 ml/min/kg.

Glavna pot izločanja je v urinu; tako se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). V blatu se izloči le 0,3 % odmerka.

V prvih 48 urah se kumulativno z izločanjem levetiracetama v urinu izloči 66 % odmerka in njegovega primarnega presnovka 24 % odmerka.

Ledvični očistek levetiracetama je 0,6 ml/min/kg in ucb L057 4,2 ml/min/kg. To kaže, da se levetiracetam izloča z glomerularno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija, izločanje primarnega presnovka pa poleg glomerularne filtracije obsega še aktivno tubularno sekrecijo. Očistek levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Pri starejših se razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur). To je povezano z zmanjšanim delovanjem ledvic v tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka je koreliral z očistkom kreatinina. Zato je bolnikom z zmerno in hudo okvaro ledvic vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Levetiracetam Actavis Group priporočljivo prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih s končno odpovedjo ledvic je bil razpolovni čas v obdobju med eno in drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure.

Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je 51 %.

Okvara jeter

Pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil. Pri večini preiskovancev s hudo okvaro jeter se je očistek levetiracetama zaradi sočasne okvare ledvic zmanjšal za več kot 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci (4 do 12 let)

Po uporabi enega peroralnega odmerka (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (starih od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni, za telesno maso korigirani očistek je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po večkratni peroralni uporabo (odmerki od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (starih od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja koncentracija v plazmi je bila dosežena od 0,5 do 1,0 uro po uporabi. Ugotovili so linearna in odmerku sorazmerna povečanja največje koncentracije v plazmi in površine pod krivuljo. Eliminacijski razpolovni čas je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

Dojenčki in otroci (od 1 meseca do 4 let)

Po uporabi enega odmerka (20 mg/kg) peroralne raztopine 100 mg/ml pri otrocih z epilepsijo (starih od 1 do 4 mesece) se je levetiracetam hitro absorbiral in največja koncentracija v plazmi je bila dosežena približno 1 uro po uporabi. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je razpolovni čas krajši (5,3 ure) kot pri odraslih (7,2 ure), navidezni očistek pa je hitrejši (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

V populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih, starih od 1 mesec do 16 let, je telesna masa statistično značilno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval z naraščanjem telesne mase) in navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mladih dojenčkih in se je s povečevanjem starosti manjšal, tako da je okrog 4 let starosti postal zanemarljiv.

V obeh populacijskih farmakokinetičnih analizah se je navidezni očistek levetiracetama v primeru sočasne uporabe s kakšnim antiepileptičnim zdravilom, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na temelju običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opazili pa so jih pri podganah in v manjši meri pri miših ob izpostavljenosti, podobni izpostavljenosti pri človeku (in torej potencialno pomembni za klinično uporabo), so jetrne spremembe. Te kažejo prilagoditveni odziv, npr. povečana masa in centrilobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri uporabi odmerkov do 1800 mg/kg/dan (6-kratni največji priporočeni odmerek za človeka glede na mg/m² ali izpostavljenost) pri podganah niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali reprodukcijsko sposobnost samcev in samic ne pri starših in ne v generaciji F1.

Pri podganah sta bili opravljeni dve študiji embrio-fetalnega razvoja z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri odmerku 3600 mg/kg/dan so samo v eni od obeh študij embrio-fetalnega razvoja ugotovili rahlo zmanjšanje plodove mase v povezavi z mejnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov ni bilo, prav tako se ni povečala incidenca malformacij. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*) je bila pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan (12-kratni največji priporočeni odmerek za človeka glede na mg/m²) in pri plodovih 1200 mg/kg/dan.

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja so bile opravljene na kuncih v odmerkih 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek 1800 mg/kg/dan je povzročil izrazito toksičnost pri samicah-materah in zmanjšanje telesne mase plodov v povezavi z večjo incidenco plodov s kardiovaskularnimi oziroma skeletnimi anomalijami. NOAEL je bila < 200 mg/kg/dan za samice matere in 200 mg/kg/dan za plodove (to je enako največjemu priporočenemu odmerku za človeka glede na mg/m²).

Na podganah je bila opravljena študija peri- in postnatalnega razvoja z odmerki levetiracetama 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. NOAEL je bila ≥ 1800 mg/kg/dan za samice F0 in za preživetje, rast in razvoj potomstva F1 do prenehanja dojenja (6-kratni največji priporočeni odmerek za človeka glede na mg/m²).

Študije na novorojenih in mladih podganah in psih niso pokazale nobenih neželenih učinkov na noben standardni opazovani dogodek razvoja ali dozorevanja v odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6- do 17-kratni največji priporočeni odmerek za človeka glede na mg/m²).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
amonijev glicirizat
glicerol (E422)
tekoči maltitol (E965)
kalijev acesulfamat (E950)
aroma grozdja (vsebuje polipropilenglikol)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po prvem odprtju: 7 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

300-ml steklenica (steklo tipa III) jantarne barve z belo, za otroke varno zaporko (polipropilen) v kartonski škatli, ki vsebuje tudi 10-ml peroralno brizgo z odmernimi oznakami (polipropilen, polietilen).

300-ml steklenica (steklo tipa III) jantarne barve z belo, za otroke varno zaporko (polipropilen) v kartonski škatli, ki vsebuje tudi 3-ml peroralno brizgo z odmernimi oznakami (polipropilen, polietilen) in nastavek za brizgo (polietilen).

300-ml steklenica (steklo tipa III) jantarne barve z belo, za otroke varno zaporko (polipropilen) v kartonski škatli, ki vsebuje tudi 1-ml peroralno brizgo z odmernimi oznakami (polipropilen, polietilen) in nastavek za brizgo (polietilen).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Íslandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/738/001
EU/1/11/738/002
EU/1/11/738/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. december 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 8. avgust 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Balkanpharma – Troyan AD
1 Krayrechna Str.
BG-5600 Troyan
Bolgarija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za steklenico s 300 ml in 1-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina
levetiracetam
Za otroke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in propilenglikol (E1520). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralne raztopine z 1-ml peroralno brizgo in nastavkom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Uporabite 1-ml peroralno brizgo in nastavek, priložena v pakiranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Nalepka za stekleničko s 300 ml in 1-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina
levetiracetam
Za otroke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in in propilenglikol (E1520).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralna raztopina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba
Uporabite 1-ml peroralno brizgo in nastavek, priložena v pakiranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Actavis logo]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za steklenico s 300 ml in 3-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina

levetiracetam

Za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 4 leta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in propilenglikol (E1520). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralne raztopine s 3-ml peroralno brizgo in nastavkom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 3-ml peroralno brizgo in nastavek, priložena v pakiranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Nalepka za steklenico s 300 ml in 3-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina
levetiracetam
Za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 4 leta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in propilenglikol (E1520).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralna raztopina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Uporabite 3-ml peroralno brizgo in nastavek, priložena v pakiranju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Actavis logo]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za steklenico s 300 ml in 10-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina
levetiracetam
Za odrasle in otroke, stare 4 leta in več

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in propilenglikol (E1520). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralne raztopine z 10-ml peroralno brizgo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Uporabite 10-ml peroralno brizgo, priloženo v pakiranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Nalepka za steklenico s 300 ml in 10-ml brizgo

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina
levetiracetam
Za odrasle in otroke, stare 4 leta in več

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E216, E218, tekoči maltitol (E965) in propilenglikol (E1520).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 ml peroralna raztopina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Uporabite 10-ml peroralno brizgo, priloženo v pakiranju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Tega zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesecev po prvem odprtju stekleničke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Actavis logo]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/738/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina levetiracetam

Pred začetkom jemanja zdravila vi ali vaš otrok natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vaju pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Levetiracetam Actavis Group in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam Actavis Group
3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam Actavis Group
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam Actavis Group
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Levetiracetam Actavis Group in za kaj ga uporabljamo

Levetiracetam je antiepileptično zdravilo (zdravilo za zdravljenje napadov pri epilepsiji).

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group se uporablja:

- samo za zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16 let starosti z novodiagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje določene oblike epilepsije. Epilepsija je stanje, kjer imajo bolniki ponavljajoče krče (napade). Levetiracetam se uporablja pri vrsti epilepsije, kjer krči v začetku prizadanejo eno stran možganov, kasneje pa se lahko razširijo na večje površine na obeh straneh možganov (parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje). Zdravnik vam je predpisal levetiracetam z namenom zmanjšanja števila krčev.
- kot dodatek drugim antiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
 - epileptičnih napadov parcialnega izvora z generalizacijo pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od enega meseca starosti
 - miokloničnih epileptičnih napadov (kratki, nenadni trzaji mišice ali skupine mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, ki imajo juvenilno mioklonično epilepsijo
 - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (veliki napadi, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, ki imajo idiopatsko generalizirano epilepsijo (oblika epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam Actavis Group

Ne jemljite zdravila Levetiracetam Actavis Group

- Če ste alergični na levetiracetam, pirolidonske derivate ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Levetiracetam Actavis Group se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Zdravnik se lahko odloči, da vam bo odmerek prilagodil.

- Če pri otroku opazite upočasnitev rasti ali nepričakovan pojav pubertete, se posvetujte z zdravnikom.
- Pri majhnem številu oseb, ki so dobivale zdravila proti epilepsiji, kakršno je levetiracetam, se je pojavilo razmišljanje o samopoškodovanju ali samomoru. Če imate kakšne simptome depresije in/ali razmišljate o samomoru, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate družinsko ali zdravstveno anamnezo neenakomernega srčnega ritma (ki je viden na elektrokardiogramu) ali če imate bolezen in/ali jemljete zdravila, zaradi česar ste nagnjeni k motnjam srčnega utripa ali neravnovesju soli.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če kateri koli od naslednjih neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot nekaj dni:

- Nenormalno razmišljanje, občutek razdraženosti ali bolj nasilno odzivanje, kot običajno, ali če vi ali vaša družina in prijatelji opazite pomembne spremembe razpoloženja ali vedenja.
- Poslabšanje epilepsije:
Epileptični napadi se lahko redko poslabšajo ali pojavijo pogostejše, večinoma v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka.
Pri zelo redki obliki zgodnje epilepsije (epilepsija, povezana z mutacijami SCN8A), ki povzroča več vrst napadov in izgubo spretnosti, lahko med zdravljenjem opazite, da so napadi še vedno prisotni ali se poslabšajo.

Če se med jemanjem zdravila Levetiracetam Actavis Group pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

- Zdravilo Levetiracetam Actavis Group pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, ni indicirano za samostojno zdravljenje (monoterapija).

Druga zdravila in zdravilo Levetiracetam Actavis Group

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati.

Ne jemljite makrogola (učinkovina, ki se uporablja kot laksativ) eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama, ker lahko zmanjša učinek levetiracetama.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Levetiracetam se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če zdravnik po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to potrebno.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom. Tveganje za defekte še nerojenega otroka ni mogoče popolnoma izključiti.

Dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group vam lahko poslabša sposobnost upravljanja vozil in strojev, ker lahko povzroči zaspanost. To je verjetneje na začetku zdravljenja in po povečanju odmerka. Ne upravljajte vozil ali strojev, dokler se ne izkaže, da vaša sposobnost za takšne dejavnosti ni prizadeta.

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, maltitol, propilenglikol in natrij

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group peroralna raztopina vsebuje tudi maltitol. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden dobite to zdravilo. Zdravilo Levetiracetam Actavis Group peroralna raztopina vsebuje propilenglikol (E1520). Če je vaš otrok mlajši od 4 tednov, se pred dajanjem zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Še posebno je to pomembno, če otrok prejema tudi druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam Actavis Group

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group je treba vzeti dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Peroralno raztopino jemljite po zdravnikovih navodilih.

Samostojno zdravljenje (od 16 let starosti)

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki od 16 let starosti:

Ustrezen odmerek izmerite z uporabo 10-mililitrske brizge, vključene v pakiranje za bolnike, stare 4 leta in več.

Priporočeni odmerek: zdravilo Levetiracetam Actavis Group se jemlje dvakrat na dan v dveh enakih odmerkih, pri čemer vsak posamezni odmerek znaša od 5 ml (500 mg) do 15 ml (1500 mg).

Na začetku jemanja zdravila Levetiracetam Actavis Group vam bo zdravnik prva dva tedna predpisal **manjši odmerek**, preden vam bo dal najmanjši dnevni odmerek.

Dopolnilno zdravljenje

Odmerek pri odraslih in mladostnikih (od 12 do 17 let):

Ustrezen odmerek izmerite z uporabo 10-mililitrske brizge, vključene v pakiranje za bolnike, stare 4 leta in več.

Priporočeni odmerek: zdravilo Levetiracetam Actavis Group se jemlje dvakrat na dan v dveh enakih odmerkih, pri čemer vsak posamezni odmerek znaša od 5 ml (500 mg) do 15 ml (1500 mg).

Odmerek pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev:

Zdravnik bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko levetiracetama.

Za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 4 leta, ustrezen odmerek izmerite z uporabo 3-mililitrske brizge, vključene v pakiranje.

Za otroke, stare 4 let in več, ustrezen odmerek izmerite z uporabo 10-mililitrske brizge, vključene v pakiranje.

Priporočeni odmerek: zdravilo Levetiracetam Actavis Group se jemlje dvakrat na dan v dveh enakih odmerkih, pri čemer vsak posamezni odmerek znaša od 0,1 ml (10 mg) do 0,3 ml (30 mg) na kg telesne mase otroka (za primere odmerkov glejte spodnjo preglednico).

Odmerjanje pri otrocih, starih 6 mesecev in več, lažjih od 50 kg

Telesna masa	Začetni odmerek 0,1 ml/kg dvakrat na dan	Največji odmerek: 0,3 ml/kg dvakrat na dan
6 kg	0,6 ml dvakrat na dan	1,8 ml dvakrat na dan
8 kg	0,8 ml dvakrat na dan	2,4 ml dvakrat na dan
10 kg	1 ml dvakrat na dan	3 ml dvakrat na dan
15 kg	1,5 ml dvakrat na dan	4,5 ml dvakrat na dan
20 kg	2 ml dvakrat na dan	6 ml dvakrat na dan
25 kg	2,5 ml dvakrat na dan	7,5 ml dvakrat na dan
Od 50 kg	5 ml dvakrat na dan	15 ml dvakrat na dan

Odmerek za dojenčke (od 1 meseca do manj kot 6 mesecev):

Za dojenčke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev, ustrezen odmerek izmerite z uporabo 1-mililitrske brizge, vključene v pakiranje.

Priporočeni odmerek: zdravilo Levetiracetam Actavis Group se jemlje dvakrat na dan v dveh enakih odmerkih, pri čemer vsak posamezni odmerek znaša od 0,07 ml (7 mg) do 0,21 ml (21 mg) na kg telesne mase dojenčka (za primere odmerkov glejte spodnjo preglednico).

Odmerjanje pri dojenčkih (od 1 meseca do manj kot 6 mesecev)

Telesna masa	Začetni odmerek 0,07 ml/kg dvakrat na dan	Največji odmerek: 0,21 ml/kg dvakrat na dan
4 kg	0,3 ml dvakrat na dan	0,85 ml dvakrat na dan
5 kg	0,35 ml dvakrat na dan	1,05 ml dvakrat na dan
6 kg	0,45 ml dvakrat na dan	1,25 ml dvakrat na dan
7 kg	0,5 ml dvakrat na dan	1,5 ml dvakrat na dan

Način uporabe:

Po tem, ko ste izmerili pravilen odmerek z ustrezno brizgo, lahko peroralno raztopino zdravila Levetiracetam Actavis Group razredčite v kozarcu vode ali dojenčkovi steklenički.

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group lahko jemljete s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

Navodilo za uporabo:

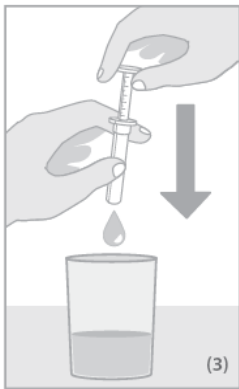
Navodilo za uporabo 10-ml brizg



Odprite stekleničko. Preden začnete postopek merjenja, se prepričajte, da sta prozorno telo odmerne brizge in njen beli bat v najnižjem položaju. Da boste odmerili potrebni odmerek, z eno roko primite telo odmerne brizge in z drugo roko izvlecite njen bat, dokler ne doseže odmerne oznake, ki ustreza količini v mililitrih (ml), kakršno je predpisal zdravnik (slika 1).



Brizgo za njeno telo potegnite iz stekleničke (slika 2).



Izpraznite vsebino brizge v kozarec vode, tako da bat potisnete navzdol. Poskrbite, da boste popili celotno vsebino kozarca. Vsebino brizge si lahko daste tudi neposredno v usta ali jo izpraznite na žlico (slika 3).

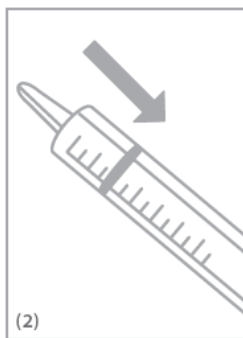


Po uporabi brizgo izperite z vodo in jo zaprite s plastičnim navojnim pokrovčkom (slika 4).

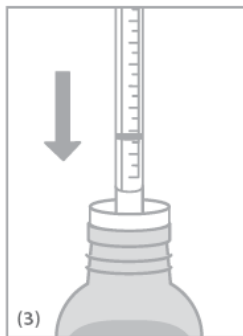
Navodilo za uporabo 1-ml in 3-ml brizge z nastavkom



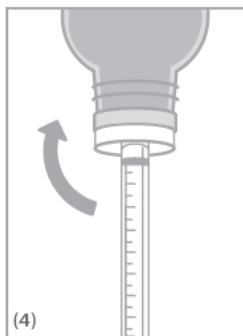
Odprite stekleničko in nastavek brizge trdno potisnite v vrat stekleničke (slika 1).



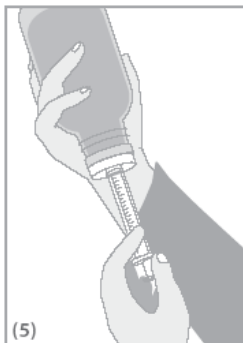
Vzemite brizgo in nekoliko izvlecite njen bat (slika 2).



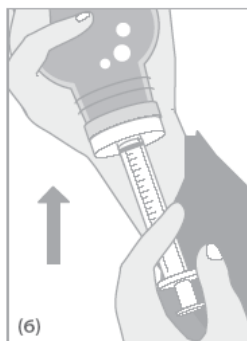
Potisnite konico brizge v odprtino nastavka. Potisnite bat navzdol, da boste v stekleničko potisnili zrak (slika 3).



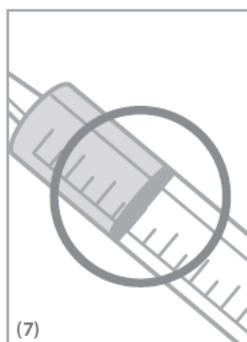
Obrnite stekleničko na glavo; brizga naj medtem ostane nameščena (slika 4).



Potegnite bat dol in napolnite brizgo s količino raztopine, ki je malenkost večja od predpisanega odmerka (slika 5).



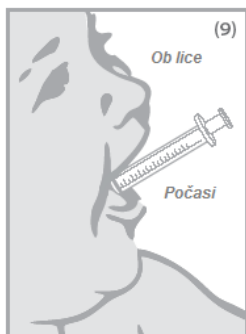
Če se v brizgi pojavijo mehurčki, naj stekleničke ostane obrnjena na glavo; rahlo potisnite bat navznoter in ga nato znova potegnite ven. To ponavljajte, dokler v brizgi ne več mehurčkov (slika 6).



Bat počasi potisnite do odmerne oznake, ki ustreza količini v mililitrih (ml), kakršno je predpisal zdravnik (slika 7).



Stekleničko zdaj obrnite v pokončen položaj in odstranite brizgo (slika 8).



Pri majhnih otrocih previdno dajte konico brizge v otrokova usta, na notranjo stran lica. Počasi potisnite bat, da bo otrok lahko pogoltnil vsebino brizge. Vsebino brizge lahko izpraznite tudi v kozarec vode ali v dojenčkovo stekleničko. Poskrbite, da boste popili celotno vsebino kozarca (slika 9).



Po uporabi brizgo izperite z vodo in jo zaprite s plastičnim navojnim pokrovčkom (slika 10).

Trajanje zdravljenja:

- Zdravilo Levetiracetam Actavis Group se uporablja za kronično zdravljenje. Zdravilo Levetiracetam Actavis Group morate jemati toliko časa, kot vam naroči zdravnik.
- Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, ker se vam epileptični napadi lahko stopnjujejo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levetiracetam Actavis Group, kot bi smeli:

Možni neželeni učinki prevelikega odmerjanja zdravila Levetiracetam Actavis Group so zaspanost, vznemirjenost, agresivnost, poslabšanje pozornosti, zavrtje dihanja in koma.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levetiracetam Actavis Group, kot bi smel, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo določil najustreznejše zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Levetiracetam Actavis Group:

Če ste pozabili vzeti enega ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Levetiracetam Actavis Group:

V primeru prenehanja zdravljenja je treba zdravilo Levetiracetam Actavis Group nehati uporabljati postopoma, da bi preprečili stopnjevanje napadov. Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitve zdravljenja z zdravilom Levetiracetam Actavis Group, vam bo dal napotke o postopni ukinitvi zdravila Levetiracetam Actavis Group.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom .

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližje urgence, če opazite:

- šibkost, vrtoglavico ali omotico ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela (Quinckejev edem)
- gripi podobne simptome in izpuščaj na obrazu, ki se v nadaljevanju razširi in ga spremlja visoka temperatura, zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih testih in povečanje števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])
- simptome kot so nizek volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, gležnjevi ali stopal saj so lahko to znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*)
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens-Johnsonov sindrom*)

- hujšo obliko izpuščaja, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znake resnih mentalnih sprememb ali če kdo okoli vas opazi znake zmedenosti, somnolence (zaspanost), amnezije (izguba spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), neobičajno vedenje ali druge nevrološke znake vključno z nehotenim ali nenadzorovanim gibanjem. To so lahko znaki encefalopatije.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so nazofaringitis, somnolenca (zaspanost), glavobol, utrujenost in omotica.

Na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka lahko neželeni učinki, npr. zaspanost, utrujenost in omotičnost, so lahko pogostejši na začetku zdravljenja in po povečanju odmerka. Vendar se ti učinki sčasoma zmanjšajo.

Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nazofaringitis
- somnolenca (zaspanost), glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anoreksija (izguba teka)
- depresija, sovražnost ali agresivnost, tesnoba, nespečnost, živčnost ali razdražljivost
- konvulzije, motnje ravnotežja, omotica (občutek nesigurnosti), letargija (pomanjkanje energije in navdušenja), tremor (nehoteno tresenje)
- vrtoglavica (občutek vrtenja)
- kašelj
- bolečina v trebuhu, driska, dispepsija (slaba prebava), bruhanje, slabost
- izpuščaj
- astenija/izčrpanost (utrujenost)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število krvnih ploščic, zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
- poskus samomora in razmišljanje o samomoru, duševne motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, zmedenost, napad panike, čustvena nestabilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija (motorični nemir)
- amnezija (izguba spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), poslabšana koordinacija/ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), parestezija (mravljinčenje), motnje pozornosti (izguba koncentracije)
- diplopija (dvojni vid), zamegljen vid
- povišane/nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij
- izguba las, ekcem, pruritus
- šibkost mišic, mialgija (bolečina v mišicah)
- poškodba

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov krvnih celic
- hude alergijske reakcije (DRESS, anafilaktična reakcija [huda in pomembna alergijska reakcija], Quinckev edem [otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela])
- znižana koncentracija natrija v krvi
- samomor, osebnostne motnje (vedenjske motnje), motnje mišljenja (počasno razmišljanje, nezmožnost koncentracije)
- delirij
- encefalopatija (glejte podpoglavje »Tako obvestite zdravnika« za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogostejše

- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadanejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu)
- vnetje trebušne slinavke
- odpoved jeter, hepatitis
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*), široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom) in hujša oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- rabdomioliza (razpad mišičnega tkiva) in z njo povezano zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.
- šepanje ali težave pri hoji
- kombinacija povišane telesne temperature, otrdelosti mišic, nestabilnega krvnega tlaka in srčnega utripa, zmedenosti, nizke ravni zavesti (lahko so znaki motnje, imenovane *nevroleptični maligni sindrom*). Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- ponavljajoče se neželene misli ali občutki ali želja, da bi nekaj naredili znova in znova (obsesivno-kompulzivna motnja).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam Actavis Group

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli in na steklenički poleg oznake EXP.

Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete uporabljati več kot 7 mesece po prvem odprtju stekleničke.

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Levetiracetam Actavis Group

Zdravilna učinkovina je levetiracetam. En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

Pomožne snovi so: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), amonijev glicirizat, glicerol, glicerol (E422), tekoči maltitol (E965), kalijev acesulfamat (E950), sroma grozdja (vsebuje propilenglikol), prečiščena voda.

Izgled zdravila Levetiracetam Actavis Group in vsebina pakiranja

Zdravilo Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml peroralna raztopina je bistra, blede rumenkastorjava raztopina.

300-ml steklenica zdravila Levetiracetam Actavis Group (za otroke, stare 4 leta in več, mladostnike in odrasle) je pakirana v kartonski škatli, v kateri je tudi 10-ml peroralna brizga (z odmernimi oznakami na 0,25 ml).

300-ml steklenica zdravila Levetiracetam Actavis Group (za dojenčke in mlajše otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 4 let) je pakirana v kartonski škatli, v kateri sta tudi 3-ml peroralna brizga (z odmernimi oznakami na 0,1 ml) in nastavek za brizgo.

300-ml steklenica zdravila Levetiracetam Actavis Group (za dojenčke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev) je pakirana v kartonski škatli, v kateri sta tudi 1-ml peroralna brizga (z odmernimi oznakami na 0,05 ml) in nastavek za brizgo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

Proizvajalec

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bolgarija

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.