

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 100 mg levetiracetama.

Ena 5 ml viala vsebuje 500 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 19 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam Hospira je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam Hospira je indicirano za dopolnilno zdravljenje:

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti, z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat je alternativa za bolnike, pri katerih peroralna uporaba začasno ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z levetiracetamom lahko začnemo z intravensko ali peroralno uporabo.

Prehod na ali od peroralne k intravenski uporabi je lahko neposreden brez titracije. Celokupni dnevni odmerek in pogostost uporabe morata ostati enaka.

Parcialni napadi

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

Vse indikacije

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

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. Z njim 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.

Dnevni odmerek se lahko poveča do 1.500 mg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za 250 mg ali 500 mg dvakrat na dan.

Mladostniki (od 12 do 17 let), teški manj kot 50 kg, in otroci od 4. leta 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*.

Trajanje zdravljenja

Za obdobje, daljše od 4 dni, ni izkušenj z intravensko uporabo levetiracetama.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti, je priporočljivo zdravljenje opustiti postopno (npr. pri odraslih in mladostnikih, težkih več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva tedna do štiri tedne; pri otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte spodaj "Bolniki z ledvično okvaro").

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerek za odrasle bolnike prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je pri odraslih in mladostnikih s telesno maso 50 kg in več mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

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

CLcr je prilagojen na telesno površino (BSA, *body surface area*) na naslednji način:

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih s telesno maso, večjo kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 80	500 do 1.500 mg dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50–79	500 do 1.000 mg dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–49	250 do 750 mg dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	250 do 500 mg dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi ⁽¹⁾	–	500 do 1.000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

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

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

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti z njihovim delovanjem je povezan tudi očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro.

CL_{Cr} v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih in otrocih mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartzovi formuli):

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{Višina (cm)} \times \text{ks}}{\text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in pri mladostnicah; ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerjanja pri otrocih in mladostnikih s telesno maso, manjšo kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost
		Otroci od 4. leta in mladostniki s telesno maso manj kot 50 kg
normalno delovanje ledvic	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50–79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi	–	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro z očistkom kreatinina ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje ledvične odpovedi.

Če je očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na starost, telesno maso in odmerek predpisati najustreznejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Mladostniki (od 16 do 17 let), težki 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), težki 50 kg ali več*.

Dopolnilno zdravljenje za otroke, stare od 4 let do 11 let in mladostnike (od 12 do 17 let), težke manj kot 50 kg

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

Odmerek se lahko poveča do 30 mg/kg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka 2 tedna lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za ne več kot 10 mg/kg dvakrat na dan. Pri vseh indikacijah je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Pri otrocih, ki so težki 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih za vse indikacije.

Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), težki 50 kg ali več*.

Priporočeno odmerjanje za otroke in mladostnike:

telesna masa	začetni odmerek:	največji odmerek:
	10 mg/kg dvakrat na dan	30 mg/kg dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrat na dan	450 mg dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrat na dan	1.500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otrocih, težkih 25 kg ali manj, je bolje začeti zdravljenje z levetiracetamom 100 mg/ml peroralna raztopina.

⁽²⁾ Pri otrocih in mladostnikih, težkih 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke in otroke, mlajše od 4 let

Varnost in učinkovitost zdravila Levetiracetam Hospira v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje pri dojenčkih in pri otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani.

Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil za določanje odmerjanja ni mogoče izdelati.

Način uporabe

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat je samo za intravensko uporabo, priporočeni odmerek mora biti razredčen v vsaj 100 ml kompatibilnega topila in uporabljen intravensko kot 15-minutna intravenska infuzija (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi levetiracetama potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z 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, ki so se zdravili z antiepileptiki (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja.

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 opazene, 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 v genu za podenoto alfa-8 napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov (SCN8A), so na primer poročali o pomanjkanju učinkovitosti zdravila ali poslabšanju epileptičnih napadov.

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Med spremljanjem po začetku trženja zdravila so opazili redke primere 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 pomembnimi boleznimi srca ali motnjami elektrolitov.

Pediatrična populacija

Podatki, ki so na razpolago pri otrocih, ne kažejo na vpliv na rast in puberteto. Vendar pa dolgoročni učinki na učenje, inteligenco, rast, delovanje žlez, puberteto in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 19 mg natrija na vialo. Največji dnevni odmerek (1,500 mg levetiracetama) vsebuje 57 mg natrija, kar je enako 2,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

To zdravilo lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 4.2), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij, izvedenih pri odraslih kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih 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 otrocih, ki so prejeli do 60 mg/kg/dan levetiracetama, ni jasnih dokazov o klinično značilnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena o farmakokinetičnih interakcijah pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilna terapija s peroralno uporabljenim levetiracetamom ni vplivala na koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki jemljejo antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, povečan očistek levetiracetama za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki preprečuje ledvično tubularno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka.

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 druge farmakokinetične interakcije

Levetiracetam v odmerku 1.000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2.000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Alkohol

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. Kadarkoli 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, uporabljenim 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 med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšano koncentracijo levetiracetama v plazmi. To zmanjšanje koncentracije je bolj izrazito v tretjem trimesečju (do 60 % glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se izloča v materino mleko, zato dojenje ni priporočljivo. Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, se mora pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja glede na pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno 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. Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavi somnolenca ali drugi simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju strojev. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ni potrjeno, da ni vpliva na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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. Zaradi omejene izpostavljenosti intravenski uporabi levetiracetama in zaradi bioekvivalence med peroralno in intravensko obliko informacije o varnosti intravenske uporabe levetiracetama temeljijo na peroralni uporabi levetiracetama.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v postmarketinškem obdobju, 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 $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis			okužba	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza	
Bolezni imunskega sistema				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁽¹⁾ , preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija	
Psihiatrične motnje		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 ⁽²⁾
Bolezni živčevja	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,	

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
				nevroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
Očesne bolezni			diplopija, zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica			
Srčne bolezni				podaljšanje intervala QT na elektrokardio-gramu	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj			
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzea		pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis	
Bolezni sečil				akutna poškodba ledvic	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišična oslabeledost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi ⁽³⁾	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija/utrujenost			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			poškodba		

⁽¹⁾ Glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

⁽²⁾ Pri spremljanju v obdobju trženja so opazili zelo redke primere razvoja obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri bolnikih z OKM ali psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

⁽³⁾ Prevalenca je bistveno večja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Večorganske preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z levetiracetamom, so redko poročali o večorganskih preobčutljivostnih reakcijah (znanih tudi kot reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)). Klinične manifestacije se lahko razvijejo 2 do 8 tednov po začetku zdravljenja. Te reakcije so različno izražene, vendar se običajno kažejo s povišano telesno temperaturo, izpuščajem, edemom obraza, limfadenopatijami, hematološkimi nepravilnostmi in so lahko povezane s prizadetostjo različnih organskih sistemov, večinoma jeter. Če obstaja sum na večorgansko preobčutljivostno reakcijo, je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti.

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi levetiracetama in topiramata.

V nekaterih primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje.

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.

Pediatrična populacija

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 nadzorovana pediatrična študija o varnosti z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se levetiracetam pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manjvredno) od placeba glede spremembe od začetnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite). Rezultati povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami kažejo pri bolnikih, ki se zdravijo z levetiracetamom, poslabšanje agresivnega obnašanja, ki se izmeri na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega instrumenta (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, sledilno študijo, v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

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

Pri prevelikem odmerjanju levetiracetama so opazili somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 %, primarnega presnovka pa 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim antiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa.

In vitro študije so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi nevrottransmiterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo antiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k antiepileptičnemu delovanju zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven.

Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalen odgovor) potrjuje njegov širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, od 4 leta starosti, z epilepsijo

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1.000 mg, 2.000 mg ali 3.000 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, ter s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Delež bolnikov iz zbranih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 27,7 % pri bolnikih, ki so prejeli 1.000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2.000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3.000 mg levetiracetama, ter 12,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek 60 mg/kg/dan (odmerjanje dvakrat na dan).

Pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50- ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napada 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.

Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana v dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, ki dokazuje, da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano prejeli 400–1.200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1.000–3.000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov oziroma odvisno od odziva.

73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR) je bilo šest mesecev brez napadov; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95-% CI: 7,8-8,2). Več kot polovica preiskovancev 12 mesecev ni imela napadov (56,6 % preiskovancev, ki so prejeli levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem).

V študiji, ki je odražala klinično prakso, je bilo mogoče pri omejenem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), prekiniti sočasno antiepileptično zdravljenje.

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

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih, od 12 leta starosti in starejših, z idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi pri različnih sindromih. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3.000 mg na dan, razdeljen na dva odmerka. 58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je imelo vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila dni z miokloničnimi napadi na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 1 leto.

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

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in omejeno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC) napadi pri različnih sindromih (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z grand mal napadi pri prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3.000 mg na dan, za otroke pa 60 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka.

Pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostosti PGTC napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil je podrobno opisan pri peroralni uporabi. Enkratni odmerek 1.500 mg levetiracetama, razredčen v 100 ml kompatibilnega topila in 15 minut intravensko infundiran, je bioekvivalenten 1.500 mg peroralnega levetiracetama, to so 3 tablete po 500 mg.

Ovrednotena je bila intravenska uporaba odmerkov do 4.000 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 15 minut, in odmerkov do 2.500 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 5 minut. Farmakokinetični in varnostni profil nista pokazala nobenih vplivov na varnost.

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem dajanju ne spremeni. Potrjen je bil tudi časovno neodvisen farmakokinetični profil levetiracetama pri intravenski infuziji 1.500 mg dvakrat dnevno 4 dni.

Med spoloma, rasami ali cirkadiano ni znakov pomembne variabilnosti. Farmakokinetični profil pri bolnikih z epilepsijo je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri zdravih prostovoljcih.

Odrasli in mladostniki

Porazdelitev

Največja plazemska koncentracija (C_{max}) 51 ± 19 mikrogramov/ml (aritmetična sredina $\pm$ standardna deviacija) je bila pri 17 preiskovancih po enkratnem intravenskem odmerku 1.500 mg, infundiranem 15 minut.

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi ($< 10\%$).

Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnavlja obsežno. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P₄₅₀ ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidrolizo acetamidne skupine so izmerili v številnih tkivih vključno s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidrosilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega obroča (0,9 % odmerka). Druge, neidentificirane sestavine predstavljajo le 0,6 % odmerka.

Pri levetiracetamu in njegovem primarnem presnovku *in vivo* niso dokazali enantiomerne interkonverzije.

In vitro so pokazali, da levetiracetam in njegov primarni presnovek 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. Levetiracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je imel levetiracetam majhen učinek ali pa ni imel učinka na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1. Levetiracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* podatki in *in vivo* podatki medsebojnega delovanja peroralnih kontraceptivov, digoksina in varfarina kažejo, da ni pričakovati pomembne *in vivo* encimske indukcije, zato je malo možnosti za interakcije med levetiracetamom in drugimi snovmi oz. obratno.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ± 1 ur 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 z urinom, s katerim se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). Z blatom se izloči le 0,3 % odmerka.

Kumulativno se v prvih 48 urah z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama ter 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057 4,2 ml/min/kg kažeta na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubularno sekrecijo.

Izločanje levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Zaradi zmanjšanega delovanja ledvic se pri starejših razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur) (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka korelira z očistkom kreatinina. Zato je priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek levetiracetama pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih osebah s končno ledvično odpovedjo 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 bila 51 %.

Jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Otroci (od 4 do 12 let)

Pri otrocih niso raziskovali farmakokinetike po intravenskem dajanju.

Vendar je na osnovi farmakokinetičnih značilnosti levetiracetama, farmakokinetike pri odraslih po intravenskem dajanju in farmakokinetike pri otrocih po peroralnem dajanju, pričakovati pri otrocih od 4 do 12 let podobno razpoložljivost (AUC) levetiracetama po intravenskem in peroralnem dajanju.

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

Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena med 0,5 in 1 uro po odmerku. Pri najvišji plazemski koncentraciji in površini pod krivuljo so opazili linearno in odmerku sorazmerno povečanje. Razpolovni čas izločanja je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, v študijah na podganah in v manjši meri pri miših pa so jih opazili, pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji: jetrne spremembe, ki bi se lahko kazale kot prilagoditveni odgovor s povečanjem mase in centrolobularne hipertrofije jeter, maščobna infiltracija v jetrih in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1.800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na reprodukcijo.

Dve študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so izvedli pri odmerkih 400, 1.200 in 3.600 mg/kg/dan. Pri 3.600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embriofetalnega razvoja telesna masa plodu zanemarljivo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Umrljivosti zarodka in povečanje pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3.600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) in pri zarodkih 1.200 mg/kg/dan.

Štiri študije embriofetalnega razvoja pri kuncih so izvedli pri odmerkih 200, 600, 800, 1.200 in 1.800 mg/kg/dan. Odmeki 1.800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase zarodka, povezano s povečanjem pogostnosti zarodkov s kardiovaskularnimi/skeletnimi anomalijami. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil < 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za zarodke (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m²).

Peri- in postnatalne razvojne študije z levetiracetamom pri podganah so izvedli pri odmerkih od 70, 350 in 1.800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥ 1.800 mg/kg/dan za F0 samice in za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²).

V študijah pri novorojenčkih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih, pri odmerkih do 1.800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) ni bilo neželenih učinkov na običajna obdobja razvoja in dozorevanja).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
ledocetna kislina
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila med uporabo, shranjenega v PVC vrečkah, sta bili dokazani za obdobje 24 ur pri temperaturi 30 °C in pri od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj, razen, če metoda redčenja izključuje mikrobiološko kontaminacijo. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml steklena viala (tip I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s ploščico.

Ena škatla vsebuje 10 ali 25 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte preglednico 1 za priporočeno pripravo in uporabo zdravila Levetiracetam Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje, da se doseže celokupni dnevni odmerek 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ali 3.000 mg, razdeljen na dva odmerka.

Preglednica 1. Priprava in uporaba zdravila Levetiracetam Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen redčila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (pol 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	1.000 mg/dan
1.000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	2.000 mg/dan
1.500 mg	15 ml (tri 5 ml viale)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	3.000 mg/dan

Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Levetiracetam Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno kompatibilen in kemijsko stabilen pri mešanju z naslednjimi redčili:

- natrijev klorid (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjev laktat raztopina za injiciranje
- glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje

Zdravila ne smemo uporabljati, če vsebuje proste delce ali ima spremenjeno barvo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. januar 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

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 (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to cepivo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10 ali 25 vialami

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg/5 ml levetiracetama.
En ml vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, natrijev klorid, voda za injekcije. Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

500 mg/5 ml

10 vial

25 vial

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Pred infundiranjem razredčite.

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
Uporabite takoj po redčenju.

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

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

12. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala s 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilni koncentrat
levetiracetam
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Uporabite takoj po redčenju.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje levetiracetam

Pred začetkom uporabe 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 z zdravnikom ali 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali 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 Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Levetiracetam Hospira
3. Kako se daje zdravilo Levetiracetam Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Levetiracetam Hospira in za kaj ga uporabljamo

Levetiracetam je zdravilo proti epilepsiji (zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov).

Zdravilo Levetiracetam Hospira se uporablja:

- samostojno za zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano 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 dopolnilo drugim antiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
 - parcialnih napadov z generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti.
 - miokloničnih napadov (kratki, nenadni trzaji mišice ali skupine mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo.
 - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (veliki napadi, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (oblika epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora).

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat je alternativa za bolnike, ko uporaba peroralnega antiepileptičnega zdravila z levetiracetamom začasno ni mogoča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Levetiracetam Hospira

Ne uporabljajte zdravila Levetiracetam Hospira

- 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 Hospira se posvetujte z zdravnikom

- če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Odločil se bo, ali je vaš odmerek potrebno prilagoditi.
- če ste pri otroku opazili počasnejšo rast ali nepričakovan razvoj v puberteti, se posvetujte z zdravnikom.
- pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Levetiracetam Hospira, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršne koli simptome depresije ali misli o samomoru ali oboje, 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 katerikoli 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 v redkih primerih poslabšajo ali pojavljajo pogostejše, predvsem v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka.
Pri zelo redki obliki zgodnje epilepsije (epilepsija, povezana z mutacijami v genu SCN8A), ki povzroča več vrst epileptičnih napadov in izgubo spretnosti, lahko med zdravljenjem opazite, da so napadi še vedno prisotni ali so se poslabšali.

Če se vam med jemanjem zdravila Levetiracetam Hospira pojavi katerikoli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Levetiracetam Hospira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

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, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Levetiracetam Hospira se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če zdravnik po skrbni oceni ugotovi, da je to potrebno. Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom. Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Levetiracetam Hospira lahko oslabi vašo sposobnost vožnje ali upravljanja z orodjem ali stroji, saj lahko zdravilo Levetiracetam Hospira povzroči zaspanost. Zaspanost se največkrat pojavlja na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

Zdravilo Levetiracetam Hospira vsebuje natrij

Največji enkratni odmerek zdravila Levetiracetam Hospira koncentrat vsebuje 57 mg natrija (19 mg natrija na vialo), kar je enako 2,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo Levetiracetam Hospira

Zdravnik ali medicinska sestra vam bo zdravilo Levetiracetam Hospira dal kot intravensko infuzijo. Zdravilo Levetiracetam Hospira morate prejeti dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Intravenska oblika je alternativa vaši peroralni uporabi. Prehod od filmsko obloženih tablet ali od peroralne raztopine k intravenski obliki ali obratno, je lahko neposreden brez prilagajanja odmerka. Vaš celokupni dnevni odmerek in pogostost uporabe ostaneta enaki.

Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16. leta starosti)

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

Priporočeni odmerek: med 1.000 mg in 3.000 mg na dan.

Na začetku jemanja zdravila Levetiracetam Hospira vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najnižji dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **nižji odmerek**.

Odmerjanje pri otrocih (od 4 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do 17 let), lažjih od 50 kg:

Priporočeni odmerek: med 20 mg na kg telesne mase in 60 mg na kg telesne mase vsak dan.

Način in pot uporabe

Zdravilo Levetiracetam Hospira je za intravensko uporabo.

Priporočeni odmedrek se mora razredčiti v vsaj 100 ml kompatibilnega topila in infundirati 15 minut.

Za zdravnike in medicinske sestre so podrobna navodila za uporabo zdravila Levetiracetam Hospira navedena v poglavju 6.

Trajanje zdravljenja:

- Ni izkušenj z intravensko uporabo levetiracetama za obdobje, daljše od 4 dni.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Levetiracetam Hospira:

Tako kot pri vseh protiepileptičnih zdravilih je tudi pri zdravilu Levetiracetam Hospira treba zdravljenje opustiti postopoma, da se število napadov ne bi povečalo. Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Levetiracetam Hospira, vam bo dal napotke o postopni ukinitvi zdravila Levetiracetam Hospira.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Nemudoma obvestite zdravnika ali obiščite oddelek za nujno medicinsko pomoč, 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 (Quinkejev 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), povečane bezgavke ter prizadetost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])

- simptome, kot so majhen volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, gležnjev ali stopal saj so lahko to znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurje 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 mehurji 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)
- znaki resnih duševnih sprememb ali če kdo okoli vas opazi znake zmedenosti, somnolence (zaspanost), amnezije (izguba spomina), oslabljen 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, kot so na primer zaspanost, utrujenost in omotica, postanejo pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko 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, anksioznost, nespečnost, živčnost ali razdražljivost;
- konvulzije, motnje ravnotežja, omotica (občutek nesigurnosti), letargija (pomanjkanje energije in navdušenja), tremor (nehoteno tresenje);
- vrtoglavica (občutek vrtenja);
- kašelj;
- bolečine 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;
- amnezija (izguba spomina), oslabljen 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;
- izpadanje las, ekcem, pruritus;
- šibkost mišic, mialgija (bolečina v mišicah);
- poškodba.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- okužba;
- zmanjšano število vseh vrst krvnih celic;
- hude alergijske reakcije (DRESS, anafilaktična reakcija [huda in pomembna alergijska reakcija], Quinckejev 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 “Takoj obvestite zdravnika” za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogosteje;
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadenejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu);
- pankreatitis;
- težave z jetri, npr. odpoved jeter, hepatitis;
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic;
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in izgleda kot 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 bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (razgradnja mišičnega tkiva) in z njo povezano zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Pogostnost je bistveno večja 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 kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli 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 Hospira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Levetiracetam Hospira

- Učinkovina se imenuje levetiracetam. En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, natrijev klorid, voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Levetiracetam Hospira vsebuje natrij").

Izgled zdravila Levetiracetam Hospira in vsebina pakiranja

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna raztopina.

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje je pakirano v škatle po 10 ali 25 5 ml vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pravilno uporabo zdravila Levetiracetam Hospira se nahajajo v poglavju 3.

Ena viala zdravila Levetiracetam Hospira koncentrat vsebuje 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata po 100 mg/ml). Glejte preglednico 1 za priporočeno pripravo in uporabo koncentrata zdravila Levetiracetam Hospira, da se doseže celokupni dnevni odmerek 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ali 3.000 mg, razdeljen na dva odmerka.

Preglednica 1. Priprava in uporaba koncentrata zdravila Levetiracetam Hospira

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen redčila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (pol 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	1.000 mg/dan
1.000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	2.000 mg/dan
1.500 mg	15 ml (tri 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	3.000 mg/dan

Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Rok uporabnosti med uporabo:

Kemična in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila med uporabo, shranjenega v PVC vrečkah, sta bili dokazani za obdobje 24 ur pri temperaturi 30 °C in pri od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj, razen, če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

Zdravilo Levetiracetam Hospira koncentrat je fizikalno kompatibilno in kemijsko stabilno pri mešanju z naslednjimi redčili:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjev laktat raztopina za injiciranje
- glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje