

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
250 mg filmsko obložene tablete so modre, podolgovate z zarezo na eni strani.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
500 mg filmsko obložene tablete so rumene, podolgovate, z zarezo na eni strani.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
750 mg filmsko obložene tablete so svetlo rdeče, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
1000 mg filmsko obložene tablete so bele, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.

Tablete se lahko delijo na enake polovice.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

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

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo.

- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12 let starosti z 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 ( $\geq 18$  let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali 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 1500 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), 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 preiniti, 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, otroci 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 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 tabelo se odmerek za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te tabele je potrebno predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CL<sub>cr</sub>) v ml/min. CL<sub>cr</sub> v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo 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 sledeč 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, ki tehtajo več kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic

| skupina                                                       | očistek kreatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | odmerjanje in pogostnost                    |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| normalno delovanje ledvic                                     | ≥ 80                                            | 500 do 1500 mg dvakrat na dan               |
| blaga ledvična okvara                                         | 50-79                                           | 500 do 1000 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 <sup>(1)</sup> | -                                               | 500 do 1000 mg enkrat na dan <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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.

CLCr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartz-evi formuli):

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

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

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

| skupina                   | očistek kreatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | odmerjanje in pogostnost <sup>(1)</sup>                 |                                                                                |
|---------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                                 | Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev                     | Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg |
| normalno delovanje ledvic | ≥ 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                             |
| blaga ledvična okvara     | 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                             |
| zmerna ledvična okvara    | 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                              |

|                                                |      |                                                                     |                                                                      |
|------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| huda ledvična okvara                           | < 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 ledvično odpovedjo na dializi | --   | 7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan <sup>(2) (4)</sup> | 10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan <sup>(3) (5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in se priporočenega odmerjanja zato ne more doseči z več tabletami, in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti zdravilo Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina.

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

<sup>(3)</sup> Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

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

<sup>(5)</sup> 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 potrebno 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 m<sup>2</sup>, 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.

Tablete niso primerne za zdravljenje dojenčkov in otrok, starih manj kot 6 let, ampak se pri tej populaciji priporoča uporaba peroralne raztopine zdravila Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml. Prav tako jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za doseganje začetnega odmerka pri otrocih, ki tehtajo do 25 kg, za uporabo pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet ali za dajanje odmerkov nižjih od 250 mg. V vseh zgoraj naštetih primerih se priporoča uporaba peroralne raztopine Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml.

### *Samostojno zdravljenje*

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

Podatkov ni na voljo.

*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*.

*Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 6 do 23 mesecev, otroke (od 2 do 11 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg*

Farmacevtska oblika peroralna raztopina zdravila Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml je najprimernejša za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Za otroke, stare 6 let in več, se mora pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in se zato priporočenega odmerjanja ne more doseči z več tabletami in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, uporabiti zdravilo Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina.

Pri vseh indikacijah je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek. Začetni odmerek za otroka ali mladostnika, ki tehta 25 kg, je 250 mg dvakrat na dan z največjim odmerkom 750 mg dvakrat na dan.

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

Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli ( $\geq 18$  let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več*.

*Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 1 do manj kot 6 mesecev*

Za zdravljenje dojenčkov je potrebno uporabiti peroralno raztopino.

#### Način uporabe

Filmsko obložene tablete se zaužijejo peroralno z dovolj tekočine. Jemlje se jih lahko s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama. Dnevni odmerek se daje razdeljen v dva enaka odmerka.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Ledvična okvara

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 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.

### Pediatrična populacija

Farmacevtska oblika tableta ni primerna za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

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

## **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 ostalih protiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da ta protiepileptična 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 vzetim 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 protiepileptična 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 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 levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

## Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo, in peroralnega levetiracetama. Zaradi tega se makrogola ne sme jemati peroralno eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama.

## Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, rahlo pa zmanjša 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 samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, so na voljo samo omejeni dokazi. Podatki iz dveh opazovalnih registrskih študij, ki sta temeljili na prebivalstvu in sta bili izvedeni v večinoma enakem naboru podatkov v nordijskih državah ter sta vključevali več kot 1000 otrok, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so bili prenatalno izpostavljeni samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, ne kažejo povečanega tveganja za motnje avtističnega spektra ali motnje v duševnem razvoju v primerjavi z otroki, rojenimi ženskam z epilepsijo, ki *in utero* niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Povprečno obdobje spremljanja otrok v skupini, ki je prejemale levetiracetam, je bilo krajše kot v skupini otrok, ki niso bili izpostavljeni nobenemu antiepileptiku (npr. 4,4 leta v primerjavi s 6,8 leti v eni od študij).

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 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 s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne 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.

#### 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 tabeli 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: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki: ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) in zelo redki: ( $< 1/10\,000$ ).

| MedDRA<br>organski<br>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<br>levkopenija                                                                                                                                                            | pancitopenija,<br>nevtropenija,<br>agranulocitoza                                                                                          |                                             |
| <u>Bolezni imunskega sistema</u>            |                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                            | reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>(1)</sup> 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 <sup>(2)</sup> |
| <u>Bolezni živčevja</u>                     | somnolenca, glavobol | konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor                           | amnezija, oslabljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti                                                                                               | horeoatetoz, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom <sup>(3)</sup> |                                             |
| <u>Očesne bolezni</u>                       |                      |                                                                                     | diplopija, zamegljen vid                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |                                             |

| MedDRA<br>organski<br>sistem                                                      | Pogostnost      |                                                                |                                            |                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                   | Zelo<br>pogosti | Pogosti                                                        | Občasni                                    | Redki                                                                                               | Zelo redki |
| <u>Ušesne<br/>bolezni,<br/>vključno z<br/>motnjami<br/>labirinta</u>              |                 | vrtočlavlavica                                                 |                                            |                                                                                                     |            |
| <u>Srčne bolezni</u>                                                              |                 |                                                                |                                            | podaljšanje<br>intervala QT<br>na<br>elektrokardio-<br>gramu                                        |            |
| <u>Bolezni dihal,<br/>prsnega koša<br/>in<br/>mediastinalne<br/>ga prostora</u>   |                 | kašelj                                                         |                                            |                                                                                                     |            |
| <u>Bolezni<br/>prebavil</u>                                                       |                 | bolečina v trebuhu,<br>driska, dispepsija,<br>bruhanje, navzea |                                            | pankreatitis                                                                                        |            |
| <u>Bolezni jeter,<br/>žolčnika in<br/>žolčevodov</u>                              |                 |                                                                | nenormalne<br>vrednosti jetrnih<br>funkcij | odpoved<br>jeter,<br>hepatitis                                                                      |            |
| <u>Bolezni sečil</u>                                                              |                 |                                                                |                                            | akutna<br>poškodba<br>ledvic                                                                        |            |
| <u>Bolezni kože<br/>in podkožja</u>                                               |                 | izpuščaj                                                       | alopecija, ekcem,<br>pruritus              | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza,<br>Stevens-<br>Johnsonov<br>sindrom,<br>multiformni<br>eritem |            |
| <u>Bolezni<br/>mišično-<br/>skeletnega<br/>sistema in<br/>vezivnega<br/>tkiva</u> |                 |                                                                | mišična oslabelost,<br>mialgija            | rabdomioliza<br>in zvišanje<br>kreatin<br>fosfokinaze<br>v krvi <sup>(3)</sup>                      |            |
| <u>Splošne<br/>težave in<br/>spremembe na<br/>mestu<br/>aplikacije</u>            |                 | astenija/utrujenost                                            |                                            |                                                                                                     |            |
| <u>Poškodbe in<br/>zastrupitve in<br/>zapleti pri<br/>posegih</u>                 |                 |                                                                | poškodba                                   |                                                                                                     |            |

<sup>(1)</sup> Glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>(2)</sup> Pri postmarketinškem spremljanju so opazili zelo redke primere razvoja obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri bolnikih z OKM ali psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

<sup>(3)</sup> Prevalenca je bistveno višja 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. Zaključili 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 opažali somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

### Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali sprožitvijo bruhanja. 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.

Zdravilna učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer  $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim protiepileptičnim 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  $\text{Ca}^{2+}$  znotraj nevrona preko delne inhibicije  $\text{Ca}^{2+}$  kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z  $\text{Zn}^{2+}$  in  $\beta$ -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 nevrottransmitterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitetne za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu 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, otrocih in dojenčkih od od 1 meseca starosti, z epilepsijo*

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 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 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3000 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 placebo 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.

Pri pediatričnih bolnikih (od 1 meseca do manj kot 4 let starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebo nadzorovani študiji, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na njihovo starost predpisali shemo titriranja dnevnega odmerka peroralne raztopine po 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg. V tej študiji so pri dojenčkih, od 1. meseca do manj kot 6. meseca starosti, uporabljali odmerek 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, za dojenčke in otroke, od 6. meseca do manj kot 4 let starosti, pa odmerek 25 mg/kg/dan titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odziva (odstotek bolnikov z  $\geq 50$  % znižanjem povprečnih pogostosti parcialnih napadov na dan glede na začetne vrednosti), ki jo je na 48-urnem EEG posnetku določil ocenjevalec, ki ni vedel kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. Analiza učinkovitosti je vključevala 109 bolnikov, ki so imeli vsaj 24-urni EEG posnetek v začetnem in evalvacijskem obdobju. 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov najmanj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov najmanj 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 let 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 400-1200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1000-3000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov, 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 protiepileptično zdravljenje.

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

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebo nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih, od 12 let 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 3000 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 let 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 3000 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**

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

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

Pri odraslih in otrocih so pokazali pomembno povezavo med koncentracijo v plazmi in slini (razmerje koncentracij v slini/plazmi se giblje med 1 in 1,7 za tableto in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

### Odrasli in mladostniki

#### Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je skoraj 100 %.

Največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) dosežemo 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v dveh dneh.

Po posamičnem 1000 mg odmerku je največja koncentracija ( $C_{max}$ ) ponavadi 31 µg/ml, po ponavljajočih odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

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

#### Porazdelitev

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 hidroksilacijo 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. Leveteracetam 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. Leveteracetam 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  $7 \pm 1$  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 izločanjem 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 zmanjšane 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 %.

## Jetna 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)*

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.

### *Dojenčki in otroci (od 1 meseca do 4 let)*

Po uporabi posamičnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in plazemska koncentracija je bila dosežena približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je bil razpolovni čas (5,3 ure) krajši kot pri odraslih (7,2 ure) in navidezni očistek večji (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

Pri farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih od 1 meseca do 16 let starosti, je telesna masa signifikantno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem telesne mase) in z navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem starosti je upadal in postal zanemarljiv okoli 4 let starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi protiepileptičnega zdravila, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi 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 v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup> ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embrio-fetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan in pri plodovih 1200 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmeki 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, 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 plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

Peri- in postnatalno študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama od 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil  $\geq 1800$  mg/kg/dan tako za F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

V študijah pri novoskotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>), ni bilo neželenih učinkov na standardne parametre razvoja in dozorevanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

makrogol 6000  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
krospovidon A  
uprašena celuloza  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

##### Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete

Polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, indigotin (E132)

##### Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), makrogol 40 stearat vrste I, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

##### Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, mikrokristalna celuloza, makrogol 40 stearat vrste I, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

##### Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, mikrokristalna celuloza (E460), makrogol 40 stearat vrste I, titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/aluminija.

##### Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 20, 30, 50, 60 in 100 filmsko obloženih tablet ter skupno pakiranje 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 10, 20, 30, 50, 60 in 100 filmsko obloženih tablet ter skupni pakiranj po 120 (2 pakiranj po 60) ali 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 20, 30, 50, 60, 80 in 100 filmsko obloženih tablet ter skupno pakiranje 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 10, 20, 30, 50, 60 in 100 filmsko obloženih tablet ter skupno pakiranje 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

Na trgu 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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/702/004

EU/1/11/702/005

EU/1/11/702/006

EU/1/11/702/007

EU/1/11/702/008

EU/1/11/702/009

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/702/010

EU/1/11/702/011

EU/1/11/702/012

EU/1/11/702/013

EU/1/11/702/014

EU/1/11/702/015

EU/1/11/702/016

EU/1/11/702/017

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/702/018

EU/1/11/702/019

EU/1/11/702/020

EU/1/11/702/021  
EU/1/11/702/022  
EU/1/11/702/023  
EU/1/11/702/024

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/702/025  
EU/1/11/702/026  
EU/1/11/702/027  
EU/1/11/702/028  
EU/1/11/702/029  
EU/1/11/702/030  
EU/1/11/702/031

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26. avgust 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 100 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 1,4 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 0,27 mg propilparahidroksibenzoata (E216) in 3,1 mg kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina  
Bistra tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12 let starosti z 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 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 1500 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), 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 preiniti, je skladno s trenutno klinično prakso 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 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 tabelo se odmerek za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te tabele je potrebno predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo 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 sledeč 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, ki tehtajo več kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

| skupina                                                          | očistek kreatinina<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | odmerjanje in pogostnost                    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| normalno delovanje ledvic                                        | ≥ 80                                               | 500 do 1500 mg dvakrat na dan               |
| blaga ledvična okvara                                            | 50-79                                              | 500 do 1000 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<br>odpovedjo na dializi <sup>(1)</sup> | -                                                  | 500 do 1000 mg enkrat na dan <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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.

CLCr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartz-evi formuli):

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

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

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

| skupina                                        | očistek kreatinina<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | odmerjanje in pogostnost <sup>(1)</sup>                             |                                                                                |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                    | Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev                                 | Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg |
| normalno delovanje ledvic                      | ≥ 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                             |
| blaga ledvična okvara                          | 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                             |
| zmerna ledvična okvara                         | 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                              |
| huda ledvična okvara                           | < 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 ledvično odpovedjo na dializi | --                                                 | 7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan <sup>(2) (4)</sup> | 10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan <sup>(3) (5)</sup>           |

<sup>(1)</sup> Pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, ki niso večkratniki od 250 mg in se priporočenega odmerjanja zato ne more doseči z več tabletami, in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti zdravilo Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina.

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

<sup>(3)</sup> Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

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

<sup>(5)</sup> 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 potrebno 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 m<sup>2</sup>, je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

### Pediatrična populacija

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

Tablete niso primerne za zdravljenje dojenčkov in otrok, starih manj kot 6 let, ampak se pri tej populaciji priporoča uporaba peroralne raztopine zdravila Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml. Prav tako jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za doseganje začetnega odmerka pri otrocih, ki tehtajo do 25 kg, za uporabo pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet ali za dajanje odmerkov nižjih od 250 mg. V vseh zgoraj naštetih primerih se priporoča uporaba peroralne raztopine Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml.

### *Samostojno zdravljenje*

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

Podatkov ni na voljo.

*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.*

*Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 6 do 23 mesecev, otroke (od 2 do 11 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg*

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

Odmerek se lahko povečuje za 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka 2 tedna 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. Za vse indikacije je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Pri otrocih, ki tehtajo 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), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Priporočeno odmerjanje za dojenčke od 6. meseca starosti, otroke in mladostnike:

| telesna masa             | začetni odmerek:<br>10 mg/kg dvakrat na dan | največji odmerek:<br>30 mg/kg dvakrat na dan |
|--------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>      | 60 mg (0,6 ml) dvakrat na dan               | 180 mg (1,8 ml) dvakrat na dan               |
| 10 kg <sup>(1)</sup>     | 100 mg (1 ml) dvakrat na dan                | 300 mg (3 ml) dvakrat na dan                 |
| 15 kg <sup>(1)</sup>     | 150 mg (1,5 ml) dvakrat na dan              | 450 mg (4,5 ml) dvakrat na dan               |
| 20 kg <sup>(1)</sup>     | 200 mg (2 ml) dvakrat na dan                | 600 mg (6 ml) dvakrat na dan                 |
| 25 kg <sup>(1)</sup>     | 250 mg dvakrat na dan                       | 750 mg dvakrat na dan                        |
| nad 50 kg <sup>(1)</sup> | 500 mg dvakrat na dan                       | 1500 mg dvakrat na dan                       |

<sup>(1)</sup> Pri otrocih, ki tehtajo 20 kg ali manj, je boljše začeti zdravljenje z zdravilom Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina.

<sup>(2)</sup> Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

*Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 1 do manj kot 6 mesecev*

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

Odmerek se lahko povečuje za 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka 2 tedna do priporočenega odmerka 21 mg/kg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka dva tedna lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za ne več kot 7 mg/kg dvakrat na dan.

Uporabiti je treba najmanjši učinkovit odmerek.

Pri dojenčkih moramo začeti zdravljenje z zdravilom Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina.

Priporočeno odmerjanje za dojenčke, stare od 1 do manj kot 6 mesecev:

| telesna masa | začetni odmerek:<br>7 mg/kg dvakrat na dan | največji odmerek:<br>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 graduirano brizgo za peroralno uporabo (ki vsebuje do 1000 mg levetiracetama) z oznako za vsakih 0,25 ml (kar ustreza 25 mg).  
To pakiranje predpišemo otrokom starejšim od 4 let, mladostnikom in odraslim.
- 150 ml steklenica s 3 ml graduirano brizgo za peroralno uporabo (ki vsebuje do 300 mg levetiracetama) z oznako za vsak 0,1 ml (kar ustreza 10 mg).  
Da zagotovimo točnost odmerjanja moramo pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, in otrocih, mlajših od 4 leta, predpisati to pakiranje.
- 150 ml steklenica z 1 ml graduirano brizgo za peroralno uporabo (ki vsebuje do 100 mg levetiracetama) z oznako za vsakih 0,05 ml (kar ustreza 5 mg).  
Da zagotovimo točnost odmerjanja moramo pri dojenčkih, starih od 1 do manj kot 6 mesecev, predpisati to pakiranje.

#### Način uporabe

Raztopina za peroralno uporabo se lahko raztopi v kozarcu vode ali steklenički za hranjenje. Jemlje se lahko s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

### **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**

#### Ledvična okvara

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 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.

## Pediatrična populacija

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

## Pomožne snovi

Metilparahidroksibenzoat (E 218) in propilparahidroksibenzoat (E 216)

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročata alergijske reakcije (lahko so zakasnele).

Kalij

To zdravilo vsebuje 1,2 mmol (ali 46,65 mg) kalija na 15 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 15 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 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 ostalih protiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da ta protiepileptična 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 vzetim 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 protiepileptična 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 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 levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

### Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo, in peroralnega levetiracetama. Zaradi tega se makrogola ne sme jemati peroralno eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama.

### Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, rahlo pa zmanjša 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 samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, so na voljo samo omejeni dokazi. Podatki iz dveh opazovalnih registrskih študij, ki sta temeljili na prebivalstvu in sta bili izvedeni v večinoma enakem naboru podatkov v nordijskih državah ter sta vključevali več kot 1000 otrok, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so bili prenatalno izpostavljeni samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom, ne kažejo povečanega tveganja za motnje avtističnega spektra ali motnje v duševnem razvoju v primerjavi z otroki, rojenimi ženskam z epilepsijo, ki *in utero* niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Povprečno obdobje spremljanja otrok v skupini, ki je prejela levetiracetam, je bilo krajše kot v skupini otrok, ki niso bili izpostavljeni nobenemu antiepileptiku (npr. 4,4 leta v primerjavi s 6,8 leti v eni od študij).

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 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 s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne 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.

## 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 tabeli 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: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki: ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) 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<br>levkopenija                                                                                                                                                            | pancitopenija,<br>nevtropenija,<br>agranulocitoza                                                                                           |                                             |
| <u>Bolezni imunskega sistema</u>            |                |                                                                                     |                                                                                                                                                                                            | reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>(1)</sup> , 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 <sup>(2)</sup> |

|                                                                |                       |                                                           |                                                                                              |                                                                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <u>Bolezni živčevja</u>                                        | somnolenca , glavobol | konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor | amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti | horeoatetoz, diskinezija, hiperkinezija , motnja hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom <sup>(3)</sup> |  |
| <u>Očesne bolezni</u>                                          |                       |                                                           | diplopija, zamegljen vid                                                                     |                                                                                                                                             |  |
| <u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>           |                       | vertoglavica                                              |                                                                                              |                                                                                                                                             |  |
| <u>Srčne bolezni</u>                                           |                       |                                                           |                                                                                              | podaljšanje intervala QT na elektrokardio - gramu                                                                                           |  |
| <u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u> |                       | kašelj                                                    |                                                                                              |                                                                                                                                             |  |
| <u>Bolezni prebavil</u>                                        |                       | bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzea  |                                                                                              | pankreatitis                                                                                                                                |  |
| <u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>                   |                       |                                                           | nenormalne vrednosti jetrnih funkcij                                                         | odpoved jeter, hepatitis                                                                                                                    |  |
| <u>Bolezni sečil</u>                                           |                       |                                                           |                                                                                              | akutna poškodba ledvic                                                                                                                      |  |
| <u>Bolezni kože in podkožja</u>                                |                       | izpuščaj                                                  | alopecija, ekcem, pruritus                                                                   | toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem                                                             |  |
| <u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>   |                       |                                                           | mišična oslabelost, mialgija                                                                 | rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi <sup>(3)</sup>                                                                          |  |
| <u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>         |                       | astenija/utrujenost                                       |                                                                                              |                                                                                                                                             |  |

|                                                |  |  |          |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|----------|--|--|
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih |  |  | poškodba |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|----------|--|--|

<sup>(1)</sup> Glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>(2)</sup> Pri postmarketinškem spremljanju so opazili zelo redke primere razvoja obsesivno-kompulzivnih motenj (OKM) pri bolnikih z OKM ali psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

<sup>(3)</sup> Prevalenca je bistveno višja 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. Zaključili 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 opažali somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

#### Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali sprožitvijo bruhanja. 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.

Zdravilna učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer  $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim protiepileptičnim 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  $\text{Ca}^{2+}$  znotraj nevrona preko delne inhibicije  $\text{Ca}^{2+}$  kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz zalog znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z  $\text{Zn}^{2+}$  in  $\beta$ -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 nevrottransmitterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitetne za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu 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, otrocih in dojenčkih od od 1 meseca starosti, z epilepsijo*

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 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 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3000 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.

Pri pediatričnih bolnikih (od 1 meseca do manj kot 4 let starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na njihovo starost predpisali shemo titriranja dnevnega odmerka peroralne raztopine po 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg. V tej študiji so pri dojenčkih, od 1. meseca do manj kot 6. meseca starosti, uporabljali odmerek 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, za dojenčke in otroke, od 6. meseca do manj kot 4 let starosti, pa odmerek 25 mg/kg/dan titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odziva (odstotek bolnikov z  $\geq 50$  % znižanjem povprečnih pogostosti parcialnih napadov na dan glede na začetne vrednosti), ki jo je na 48-urnem EEG posnetku določil ocenjevalec, ki ni vedel kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. Analiza učinkovitosti je vključevala 109 bolnikov, ki so imeli vsaj 24-urni EEG posnetek v začetnem in evalvacijskem obdobju. 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov najmanj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov najmanj 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 s placebom nadzorovane klinične študije.

*Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, od 16 let 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 neizzvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano prejeli 400-1200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1000-3000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov, 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 protiepileptično zdravljenje.

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

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih, od 12 let 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 3000 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 let 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 3000 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**

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

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

Pri odraslih in otrocih so pokazali pomembno povezavo med koncentracijo v plazmi in slini (razmerje koncentracij v slini/plazmi se giblje med 1 in 1,7 za tableto in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

### Odrasli in mladostniki

#### Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je skoraj 100 %.

Največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) dosežemo 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v dveh dneh.

Po posamičnem 1000 mg odmerku je največja koncentracija ( $C_{max}$ ) ponavadi 31 µg/ml, po ponavljajočih odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml. Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; hrana ga ne spremeni.

### Porazdelitev

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. Leveteracetam *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. Leveteracetam 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  $7 \pm 1$  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 izločanjem 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)*

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.

##### *Dojenčki in otroci (od 1 meseca do 4 let)*

Po uporabi posamičnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in plazemska koncentracija je bila dosežena približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je bil razpolovni čas (5,3 ure) krajši kot pri odraslih (7,2 ure) in navidezni očistek večji (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

Pri farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih od 1 meseca do 16 let starosti, je telesna masa signifikantno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem telesne mase) in z navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem starosti je upadal in postal zanemarljiv okoli 4 let starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi protiepileptičnega zdravila, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi 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 v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup> ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embrio-fetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan in pri plodovih 1200 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmeki 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, 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 plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

Peri- in postnatalno študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama od 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥1800 mg/kg/dan tako za F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>).

V študijah pri novoscotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m<sup>2</sup>), ni bilo neželenih učinkov na standardne parametre razvoja in dozorevanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
kalijev acesulfamat (E950)  
aroma grozdja  
citronska kislina monohidrat  
natrijev hidroksid  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Končni izdelek: 36 mesecev.

Po prvem odprju: 4 mesece.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte steklenico v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

300 ml steklenica (tip III) rjave barve z belo zaporko, varno za otroke (polipropilen) v škatli, ki vsebuje še 10 ml graduirano brizgo za peroralno dajanje (polipropilen, polietilen) in adapter za brizgo (polietilen).

150 ml steklenica (tip III) rjave barve z belo zaporko, varno za otroke (polipropilen) v škatli, ki vsebuje še 3 ml graduirano brizgo za peroralno dajanje (polipropilen, polietilen) in adapter za brizgo (polietilen).

150 ml steklenica (tip III) rjave barve z belo zaporko, varno za otroke (polipropilen) v škatli, ki vsebuje še 1 ml graduirano brizgo za peroralno dajanje (polipropilen, polietilen) in adapter 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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/001  
EU/1/11/702/002  
EU/1/11/702/003

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. avgust 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2016

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **DODATEK 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 ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Merckle GmbH  
Ludwig-Mercle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Nemčija

## **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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo 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 tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja ovojnina za pretisne omote**

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

20 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/004  
EU/1/11/702/005  
EU/1/11/702/006  
EU/1/11/702/007  
EU/1/11/702/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja nalepka na skupnem pakiranju, zavitem v prozorno folijo – z Blue Box-om

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 200 (2 pakirani po 100) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP  
Glejte zunanjo ovojnino.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot  
Glejte zunanjo ovojnino.

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja ovojnina (skupno pakiranje) za pretisne omote – brez Blue Box-a**

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet  
Del skupnega pakiranja, ni mogoče prodati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI  
DVOJNIH TRAKOVIH**  
pretisni omot

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****Zunanja ovojnina za pretisne omote****1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet  
20 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/010  
EU/1/11/702/011  
EU/1/11/702/012  
EU/1/11/702/013  
EU/1/11/702/014  
EU/1/11/702/015

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja nalepka na skupnem pakiranju, zavitem v prozorno folijo - z Blue Box-om

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 120 (2 pakiranj po 60) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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

Glejte zunanjo ovojnino.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/016  
EU/1/11/702/017

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot  
Glejte zunanjo ovojnino.

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja ovojnina (skupno pakiranje) za pretisne omote - brez Blue Box-a**

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet  
Del skupnega pakiranja, ni mogoče prodati ločeno.

60 filmsko obloženih tablet  
Del skupnega pakiranja, ni mogoče prodati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/016  
EU/1/11/702/017

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI  
DVOJNIH TRAKOVIH**  
pretisni omot

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****Zunanja ovojnina za pretisne omote****1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

20 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
80 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/018  
EU/1/11/702/019  
EU/1/11/702/020  
EU/1/11/702/021  
EU/1/11/702/022  
EU/1/11/702/023

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja nalepka na skupnem pakiranju, zavitem v prozorno folijo - z Blue Box-om

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 200 (2 pakirani po 100) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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  
Glejte zunanjo ovojnino.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/024

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot  
Glejte zunanjo ovojnino.

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja ovojnina (skupno pakiranje) za pretisne omote - brez Blue Box-a

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet  
Del skupnega pakiranja, ni mogoče prodati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/024

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI  
DVOJNIH TRAKOVIH**  
pretisni omot

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****Zunanja ovojnina za pretisne omote****1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet  
20 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
50 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/025  
EU/1/11/702/026  
EU/1/11/702/027  
EU/1/11/702/028  
EU/1/11/702/029  
EU/1/11/702/030

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja nalepka na skupnem pakiranju, zavitem v prozorno folijo - z Blue Box-om

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 200 (2 pakirani po 100) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**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  
Glejte zunanjo ovojnino.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/031

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot  
Glejte zunanjo ovojnino.

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja ovojnina (skupno pakiranje) za pretisne omote - brez Blue Box-a

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet  
Del skupnega pakiranja, ni mogoče prodati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Nemčija  
info@ratiopharm.de

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

EU/1/11/702/031

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

**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 PRETISNIH OMOTIH ALI  
DVOJNIH TRAKOVIH**  
pretisni omot

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete  
levetiracetam

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina za steklenice – 300 ml (10 ml brizga)

### 1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

Za odrasle in otroke, stare 4 leta in starejše.

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

300 ml peroralna raztopina

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 10 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

300 ml                      10 ml                      4+ leta

Uporablajte v skladu s spodnjimi navodili:

[Polje za predpisovanje odmerkov]

### 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

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.  
Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**Nalepka na steklenici – 300 ml (10 ml brizga)**

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

Za odrasle in otroke, stare 4 leta in starejše.

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

300 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 10 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

300 ml

10 ml

4+ leta

**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

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**Če zunanje ovojnine ni**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

Če zunanje ovojnine ni

PC:

SN:

NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja ovojnina za steklenice – 150 ml (3 ml brizga)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

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

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

150 ml peroralna raztopina

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 3 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

150 ml                      3 ml                      6-48 mesecev

Uporablajte v skladu s spodnjimi navodili:

[Polje za predpisovanje odmerkov]

### **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

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiofarm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiofarm 100 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

Nalepka na steklenici – 150 ml (3 ml brizga)

**1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

150 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 3 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

150 ml

3 ml

6-48 mesecev

**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

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**Če zunanje ovojnine ni**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

Če zunanje ovojnine ni

PC:

SN:

NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja ovojnina za steklenice – 150 ml (1 ml brizga)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

Za otroke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev.

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

150 ml peroralna raztopina

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 1 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

150 ml                      1 ml                      1-6 mesecev

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

[Polje za predpisovanje odmerkov]

### **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

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiofarm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Levetiracetam ratiofarm 100 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**Nalepka na steklenici – 150 ml (1 ml brizga)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina  
levetiracetam

Za otroke, stare od 1 meseca do manj kot 6 mesecev.

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg levetiracetama.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat ter kalij.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna raztopina

150 ml peroralna raztopina

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Uporabite 1 ml brizgo, ki se nahaja v pakiranju.

[Besedilo za piktogram]

150 ml

1 ml

1-6 mesecev

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

Prvo odprtje:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany

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

EU/1/11/702/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**Če zunanje ovojnine ni**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

Če zunanje ovojnine ni

PC:

SN:

NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete**  
**Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete**  
**Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete**  
**Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete**  
levetiracetam

**Pred začetkom jemanja zdravila vi ali vaš otrok natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas 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 kateri koli 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 ratiopharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam ratiopharm
3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam ratiopharm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Levetiracetam ratiopharm in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm se uporablja:

- za samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16 let starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje 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 protiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
  - parcialnih napadov z ali brez generalizacije pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca dalje
  - miokloničnih napadov (kratki, nenadni trzaji mišice ali skupine mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo
  - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (veliki napadi, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (oblika epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora)

### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam ratiopharm

#### Ne jemljite zdravila Levetiracetam ratiopharm

- 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 ratiopharm se posvetujte s svojim zdravnikom.

- če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Le ta se odloči, če 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 ratiopharm, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršnekoli 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 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 ratiopharm pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

## **Otroci in mladostniki**

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

## **Druga zdravila in zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

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

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. 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.

Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Dve študiji ne kažeta povečanega tveganja za avtizem ali duševno motnjo pri otrocih, rojenih materam, ki so se med nosečnostjo zdravile z levetiracetamom. Vendar so podatki o vplivu levetiracetama na nevrološki razvoj otrok omejeni.

Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

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

### 3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm

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

Vzemite toliko tablet, kot vam je predpisal zdravnik.

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm morate jemati dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

#### **Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16 let starosti)**

- **Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več:**  
Priporočeni odmerek: med 1000 mg in 3000 mg na dan.  
Na začetku jemanja zdravila Levetiracetam ratiopharm vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najnižji dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **nižji odmerek**.  
*Na primer: če naj bi bil vaš dnevni odmerek 1000 mg, je vaš zmanjšan začetni odmerek 1 tableta po 250 mg zjutraj in 1 tableta po 250 mg zvečer, odmerek pa se bo postopoma povečeval, tako da bo po 2 tednih dosegel 1000 mg na dan.*
- **Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali manj:**  
Zdravnik bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko zdravila Levetiracetam ratiopharm.

#### **Odmerek pri dojenčkih (od 1 meseca do 23 mesecev) in otrocih (od 2 do 11 let), ki tehtajo manj kot 50 kg:**

Glede na starost, telesno maso in odmerek vam bo zdravnik predpisal najbolj ustrezno farmacevtsko obliko zdravila Levetiracetam ratiopharm.

Za dojenčke in otroke, mlajše od 6 let, za otroke in mladostnike (od 6 do 17 let), težke manj kot 50 kg in kadar s tabletami ne moremo zagotoviti natančnega odmerjanja, je zdravilo Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina primernejša farmacevtska oblika.

#### **Način uporabe**

Tablete zdravila Levetiracetam ratiopharm zaužijte z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode). Zdravilo Levetiracetam ratiopharm lahko vzamete s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

#### **Trajanje zdravljenja**

- Zdravilo Levetiracetam ratiopharm se uporablja za kronično zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Levetiracetam ratiopharm morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
- Ne prekinite zdravljenja brez nasveta vašega zdravnika, ker se lahko napadi še okrepijo.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levetiracetam ratiopharm, kot bi smeli**

Možni neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju zdravila Levetiracetam ratiopharm so zaspanost, agitacija (motorični nemir), agresivnost, zmanjšana budnost, upočasnitev dihanja in koma.

Če ste vzeli več tablet kot bi morali, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo določil najboljše možno zdravljenje prevelikega odmerjanja.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

Če pozabite vzeti enega ali več odmerkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

Pri zdravilu Levetiracetam ratiopharm je potrebno zdravljenje opustiti postopoma, da se število napadov ne bi povečalo. Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Levetiracetam ratiopharm, vam bo dal napotke o postopni ukinitvi zdravila Levetiracetam ratiopharm.

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), povečane bezgavke ter prizadetost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])
- simptome kot so nizek 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 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, kot na primer zaspanost, utrujenost in omotica, postanejo pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

**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 (pozabljenost), 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 do 1000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov 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 pogostejše
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadenejo 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 z zdravnikom ali 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 ratiopharm**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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 ratiopharm**

Zdravilna učinkovina je levetiracetam.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmsko obložene tablete vsebuje 250 mg levetiracetama.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmsko obložene tablete vsebuje 500 mg levetiracetama.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmsko obložene tablete vsebuje 750 mg levetiracetama.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmsko obložene tablete vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Druge sestavine zdravila so:

#### Jedro tablete:

makrogol 6000, brezvodni, koloidni silicijev dioksid, kros повідon, uprašena celuloza, magnezijev stearat.

#### Filmska obloga:

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 250 mg*

polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, indigotin (E132).

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 500 mg*

hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), makrogol 40, stearate tipa I, polivinilalkohol, atanas titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 750 mg*

hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), makrogol 40, stearate tipa I, polivinilalkohol, atanas titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 1000 mg*

hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), makrogol 40, stearate tipa I, titanov dioksid (E171).

### **Izgled zdravila Levetiracetam ratiopharm in vsebina pakiranja**

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 250 mg*

Filmsko obložene tablete so modre, podolgovate z zarezo na eni strani in pakirane po 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v večkratnem pakiranju po 200 (2 pakiranji po 100) filmsko obloženih tablet.

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 500 mg*

Filmsko obložene tablete so rumene, ovalne z zarezo na eni strani in pakirane po 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v večkratnem pakiranju po 120 (2 pakiranji po 60) ali 200 (2 pakiranji po 100) filmsko obloženih tablet.

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 750 mg*

Filmsko obložene tablete so svetlordeče, podolgovate z zarezo na obeh straneh in pakirane po 20, 30, 50, 60, 80 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v večkratnem pakiranju po 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

*Zdravilo Levetiracetam ratiopharm 1000 mg*

Filmsko obložene tablete so bele, podolgovate z zarezo na obeh straneh in pakirane po 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v večkratnem pakiranju po 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

Tablete se lahko delijo na enake polovice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany  
Email: info@ratiopharm.de

**Proizvajalec**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germany

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na 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**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**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 HELLAS A.E.  
il-Greċja  
Tel: +30 2118805000

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**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**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

ratiopharm - Comércio e Indústria de 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec/LLLL}**

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

## Navodilo za uporabo

### Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml peroralna raztopina levetiracetam

**Pred začetkom jemanja zdravila vi ali vaš otrok natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas 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 kateri koli 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 ratiopharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam ratiopharm
3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam ratiopharm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Levetiracetam ratiopharm in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm se uporablja:

- za samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16 let starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje 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 protiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
  - parcialnih napadov z ali brez generalizacije pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca dalje
  - miokloničnih napadov (kratki, nenadni trzaji mišice ali skupine mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo
  - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (veliki napadi, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12 let starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (oblika epilepsije, za katero se domneva, da je genetskega izvora)

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levetiracetam ratiopharm

##### Ne jemljite zdravila Levetiracetam ratiopharm

- 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 ratiopharm se posvetujte s svojim zdravnikom.

- če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Le ta se odloči, če 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 ratiopharm, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršnekoli 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 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 ratiopharm pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

### **Otroci in mladostniki**

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

### **Druga zdravila in zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

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

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.

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.

Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Dve študiji ne kažeta povečanega tveganja za avtizem ali duševno motnjo pri otrocih, rojenih materam, ki so se med nosečnostjo zdravile z levetiracetamom. Vendar so podatki o vplivu levetiracetama na nevrološki razvoj otrok omejeni.

Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

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

### **Zdravilo Levetiracetam ratiopharm vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, kalij in natrij**

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročata alergijske reakcije (lahko so zakasnele).

To zdravilo vsebuje 1,2 mmol (ali 46,65 mg) kalija na 15 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 15 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 3. Kako jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm

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

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm morate jemati dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Vzemite toliko peroralne raztopine, kot vam jo je predpisal zdravnik.

#### *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: zdravila Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharm vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najmanjši dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **manjši odmerek**.

#### *Dopolnilno zdravljenje*

##### **Odmerek za odrasle in mladostnike (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 ratiopharm 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 zdravila Levetiracetam ratiopharm.

**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 ratiopharm 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**

| telesna masa | začetni odmerek:         | največji odmerek:        |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
|              | 0,1 ml/kg dvakrat na dan | 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    |
| nad 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 ratiopharm 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:          | največji odmerek:         |
|--------------|---------------------------|---------------------------|
|              | 0,07 ml/kg dvakrat na dan | 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 ratiopharm razredčite v kozarcu vode ali v steklenički za hranjenje otrok. Zdravilo Levetiracetam ratiopharm lahko vzamete s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

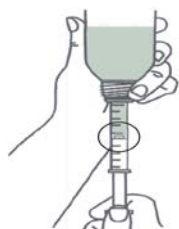
Navodila za uporabo:

- Odprite steklenico: pritisnite zaporko in jo obrnite v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Vzemite brizgo in jo dajte v odprtino steklenice.  
Za to mora biti bat do konca pritisnjen v brizgo  
(slika ①)



①

- Varno držite steklenico in brizgo. Nato obrnite steklenico in brizgo navzdol  
(slika ②).



②

- Napolnite brizgo s tekočino, tako da vlečete bat navzdol do oznake, ki ustreza količini v mililitrih (ml), ki vam jo je predpisal zdravnik.
- Ustrezno količino v mililitrih lahko preberete na začetku odebeljenega dela brizge (slika ③).



③

- Če se v brizgi pojavijo mehurčki ponovno potisnite bat v brizgo in nato počasneje ponovno napolnite brizgo.
- Postavite steklenico in napolnjeno brizgo nazaj v začetni položaj.
- Odstranite napolnjeno brizgo iz steklenice (slika ④).



④

- Brizgo spraznite v kozarec vode tako, da potisnete bat v brizgo (slika ⑤).



⑤

- Zaprite steklenico s plastično navojno zaporko po vsaki uporabi.
- Popijte celotno vsebino kozarca.
- Sperite brizgo z vodo, tako da jo večkrat napolnite in izpraznite.

#### **Trajanje zdravljenja:**

- Zdravilo Levetiracetam ratiopharm se uporablja za kronično zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Levetiracetam ratiopharm morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
- Ne prekinite zdravljenja brez nasveta vašega zdravnika, ker se lahko napadi še okrepijo.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levetiracetam ratiopharm, kot bi smeli**

Možni neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju zdravila Levetiracetam ratiopharm so zaspanost, agitacija (motorični nemir), agresivnost, zmanjšana budnost, upočasnitev dihanja in koma.

Če ste vzeli več tablet kot bi morali, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo določil najboljše možno zdravljenje prevelikega odmerjanja.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

Če pozabite vzeti enega ali več odmerkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Levetiracetam ratiopharm**

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

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 omtico 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), povečane bezgavke ter prizadetost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])
- simptome kot so nizek 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 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, kot na primer zaspanost, utrujenost in omotica, postanejo pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

**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 do 1000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov 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 »Tako obvestite zdravnika« za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogostejše
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadenejo 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 z zdravnikom ali 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 ratiopharm**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte več kot 4 mesece po prvem odprtju steklenice.

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 ratiopharm

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

Druge sestavine zdravila so: metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid, prečiščena voda, kalijev acesulfamat (E950), aroma grozdja.

### Izgled zdravila Levetiracetam ratiopharm in vsebina pakiranja

Zdravilo Levetiracetam ratiopharm peroralna raztopina je bistra tekočina.

300 ml steklenice zdravila Levetiracetam ratiopharm peroralna raztopina (za otroke, stare 4 leta ali več, mladostnike in odrasle) so pakirane v škatle, ki vsebuje še 10 ml brizgo za peroralno dajanje (graduвано na vsakih 0,25 ml) in adapter za brizgo.

150 ml steklenice zdravila Levetiracetam ratiopharm peroralna raztopina (za dojenčke, stare od 6 mesecev in več, ter otroke, stare od 2 do 4 leta) so pakirane v škatle, ki vsebujejo še 3 ml brizgo za peroralno dajanje (graduвано na vsakih 0,1 ml) in adapter za brizgo.

150 ml steklenice zdravila Levetiracetam ratiopharm peroralna raztopina (za dojenčke, stare od 1 do 6 mesecev) so pakirane v škatle, ki vsebujejo še 1 ml brizgo za peroralno dajanje (graduвано na vsakih 0,05 ml) in adapter za brizgo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Germany  
Email: [info@ratiopharm.de](mailto:info@ratiopharm.de)

### Proizvajalec

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germany

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na 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

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

#### 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 HELLAS A.E.  
il-Greċja  
Tel: +30 2118805000

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**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**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**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**

ratiopharm - Comércio e Indústria de 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec/LLLL}**

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