

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 100 mg levetiracetama.

Ena 5 ml viala vsebuje 500 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 19 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levetiracetam SUN 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 SUN je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih mladostnikih in otrocih, od 4. let 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. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

Koncentrat zdravila Levetiracetam SUN je alternativa za bolnike, pri katerih peroralna uporaba začasno ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Levetiracetam lahko začnemo z intravensko ali peroralno uporabo. Prehod na ali od peroralne k intravenski uporabi je lahko neposreden brez titracije. Celokupni dnevni odmerek in pogostost uporabe morata ostati enaka.

Parcialni napadi

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

Vse indikacije

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

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

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

Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg, in otroci od 4 leta starosti

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

Trajanje zdravljenja

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

Prekinitev

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

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

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

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerek za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, 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 ²)	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 ⁽¹⁾	–	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾

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

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

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

CLcr v ml/min/1,73 m² 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 = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in pri mladostnicah; ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

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

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Odmerjanje in pogostnost
		Otroci, starejši od 4 let, in mladostniki, ki tehtajo manj kot 50 kg
normalno delovanje ledvic	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50-79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30-49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi	–	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan (1) (2)

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

(2) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 to 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 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

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

Samostojno zdravljenje

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

Na razpolago ni nobenih podatkov.

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

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

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

Pri otrocih, ki 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 otroke in mladostnike:

telesna masa	začetni odmerek: 10 mg/kg dvakrat na dan	največji odmerek: 30 mg/kg dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrat na dan	450 mg dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrat na dan	1500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otroci, ki tehtajo 25 kg ali manj, je boljše začeti zdravljenje z zdravilom Levetiracetam 100 mg/ml peroralna raztopina.

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

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke in otroke, mlajše od 4 let

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

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi levetiracetama potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Akutna poškodba ledvic

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

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo levetiracetama. Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki imajo močno slabost, pireksijo, ponavljajoče okužbe ali motnje v koagulaciji (poglavje 4.8).

Samomor

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

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

To zdravilo vsebuje 2,5 mmol (ali 57 mg) natrija v največjem enkratnem odmerku (0,8 mmola (ali 19 mg) na vialo). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Podatki pred prihodom zdravila na tržišče, pridobljeni iz kliničnih študij izvedenih pri odraslih kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih 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 pediatričnih bolnikih, 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 ravnotežja 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 z varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Alkohol

Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora svetovati zdravnik specialist. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba ponovno pretehtati zdravljenje z levetiracetamom. Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe levetiracetama izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. 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 zdravilu z levetiracetamom, uporabljenim samostojno, so na voljo samo omejeni dokazi. Vendar pa trenutne epidemiološke študije (pri približno 100 otrocih) ne kažejo na povečano tveganje za nevrološko razvojne motnje ali zaostalosti. Levetiracetam se lahko uporablja med nosečnostjo, če se po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to klinično potrebno. V tem primeru se priporoča najmanjši učinkovit odmerek.

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

Dojenje

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

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Levetiracetam ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. 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 ugotovljeno, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost za izvajanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v postmarketinškem obdobju, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti in njihova pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti: ($\geq 1/10$); pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) in zelo redki: ($< 1/10000$).

MedDRA organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	nazofaringitis			okužba	
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija levkopenija	pancitopenija nevtropenija, agranulocitoz a	
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), preobčutljivo st (vključno z angioedemom in anafilakso)	
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne masepovečanje telesne mase	hiponatriemij a	

MedDRA organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<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 ¹⁾ , osebnotne motnje, motnje mišljenja, delirij	obsesivno-kompulzivna motnja**
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslavljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom*	
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamegljen vid		
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vertoglavica			
<u>Srčne bolezni</u>				podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj			
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis	
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatiti ¹⁾	
<u>Bolezni sečil</u>				akutna poškodba ledvic	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	

MedDRA organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična oslabeledost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi*	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost			
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>			poškodba		

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje 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. Pogosteje 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 %). Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pediatrična študija o varnosti z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se levetiracetam pri populaciji v skladu s protokolom ne razlikuje (ni manjvreden) 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

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 levetiracetama je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -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 Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi neurotransmiterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete 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 in otrocih, od 4. let 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.

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 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 leta starosti, 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

Farmakokinetični profil je podrobno opisan pri peroralni uporabi. Enkratni odmerek 1500 mg levetiracetama, razredčen v 100 ml kompatibilnega topila in 15 minut intravensko infundiran, je bioekvivalenten 1500 mg peroralnega levetiracetama, to so 3 tablete po 500 mg.

Ovrednotena je bila intravenska uporaba odmerkov do 4000 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 15 minut in odmerkov do 2500 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 5 minut. Farmakokinetični in varnostni profil nista pokazala nobenih vplivov na varnost.

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem dajanju ne spremeni. Potrjen je bil tudi časovno neodvisen farmakokinetični profil levetiracetama pri intravenski infuziji 1500 mg dvakrat dnevno 4 dni.

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

Odrasli in mladostniki

Porazdelitev

Največja plazemska koncentracija (C_{max}) $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ (aritmetična sredina \pm standardna deviacija) je bila pri 17 preiskovancih po enkratnem intravenskem odmerku 1500 mg, infundiranem 15 minut.

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (< 10 %). Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

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

s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s 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. Levetiracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

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

Izločanje

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

Glavna pot izločanja je 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 s z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama in 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

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

Starejši

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

Ledvična okvara

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

Pri anuričnih odraslih osebah s končno ledvično odpovedjo je bil razpolovni čas v obdobju med eno in drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure. Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je bila 51 %.

Jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Otroci (od 4 do 12 let)

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

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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/m² 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 (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) in pri plodovih 1200 mg/kg/dan.

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerki 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/m²).

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/m²).

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/m²) ni bilo neželenih učinkov na standardne parametre razvoja in dozorevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev trihidrat acetat
Koncentrirana očetna kislina
Natrijev klorid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj po redčenju. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Praviloma se zdravila ne sme shranjevati več kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen v primeru redčenja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Levetiracetam SUN je pakiran v brezbarvnih steklenih vialah (tip I) z 20 mm sivimi bromobutilnimi gumijastimi zamaški, zapečatenih z belo aluminijasto/polipropilensko zaporko (flip top).
Viale so v škatlah po 10.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte Preglednico 1 za priporočeno pripravo in uporabo Levetiracetama SUN koncentrat za raztopino za infundiranje, da se doseže celokupni dnevni odmerek 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg razdeljen na dva odmerka.

Preglednico 1: Priprava in uporaba Levetiracetama SUN koncentrat za raztopino za infundiranje

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen topila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (pol 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri 5 ml viale)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	3000 mg/dan

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

Zdravilo Levetiracetam SUN koncentrat za raztopino za infundiranje je fizikalno kompatibilen in kemijsko stabilen vsaj 24 ur pri mešanju z naslednjimi raztopinami ter shranjen v PVC vrečah pri kontrolirani sobni temperaturi 15 °C do 25 °C.

Raztopine:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje

- Ringerjeva raztopina z laktatom za injiciranje
- dekstroza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje

Zdravila ne smemo uporabljati, če vsebuje proste delce ali ima spremenjeno barvo.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/11/741/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. december 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov (proizvajalcev), (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to 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

Škatla z 10 vialami

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev trihidrat acetat, koncentrirana očetna kislina, natrijev klorid, voda za injekcije. Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

500 mg/5 ml

10 vial koncentrata za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Intravenska 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:

Uporabite takoj po razredčenju.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/11/741/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Razlog za nedostopnost v Braillovi pisavi zaveden.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala po 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Levetiracetam SUN 100 mg/ml sterilni koncentrat
levetiracetam
IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP :
Uporabite takoj po razredčenju.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

500 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- 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 SUN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Levetiracetam SUN
3. Kako se daje zdravilo Levetiracetam SUN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levetiracetam SUN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

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

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

Zdravilo Levetiracetam SUN se uporablja:

- samostojno za zdravljenje pri odraslih in mladostnikih, od 16. let starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje določene oblike epilepsije. Epilepsija je stanje, kjer imajo bolniki ponavljajoče krče (napade). Levetiracetam se uporablja pri vrsti epilepsije, kjer krči v začetku prizadanejo eno stran možganov, kasneje pa se lahko razširijo na večje površine na obeh straneh možganov (parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje).
- kot dopolnilo drugim protiepileptičnim zdravilom za zdravljenje:
 - parcialnih napadov z generalizacijo ali brez nje odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. let starosti
 - 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).

Zdravilo Levetiracetam SUN koncentrat za raztopino za infundiranje se lahko uporablja, kadar uporaba peroralnega protiepileptičnega zdravila Levetiracetam začasno ni mogoča.

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

Ne uporabljajte zdravila Levetiracetam SUN

- 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 SUN se posvetujte z zdravnikom.

- če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Odločil se bo, ali je vaš odmerek potrebno prilagoditi.

- če ste pri otroku opazili počasnejšo rast ali nepričakovan razvoj v puberteti se posvetujte z zdravnikom.
- pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki kot je zdravilo Levetiracetam SUN, 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 pogosteje, 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 SUN pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Levetiracetam SUN

Obvestite 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.

Med zdravljenjem ni priporočljivo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Levetiracetam SUN vsebuje natrij

Največji enkratni odmerek koncentrata zdravila Levetiracetam SUN vsebuje 2,5 mmol (ali 57 mg) natrija (0,8 mmola (ali 19 mg) natrija na vialo). To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo Levetiracetam SUN

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala zdravilo Levetiracetam SUN kot intravensko infuzijo.

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

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

Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16 let starosti)

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

Na začetku jemanja zdravila Levetiracetam SUN vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najmanjši dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **manjši odmerek**.

Priporočeni odmerek: med 1000 mg in 3000 mg na dan.

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

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

Način in pot uporabe

Zdravilo Levetiracetam SUN je za intravensko uporabo.

Priporočen odmerek se mora razredčiti v vsaj 100 ml kompatibilnega topila in infundirano 15 minut. Za zdravnike in medicinske sestre so podrobna navodila za uporabo zdravila Levetiracetam SUN navedena v poglavju 6.

Trajanje zdravljenja

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Levetiracetam SUN

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

- šibkost, vrtoglavico ali omotico ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela (Quinckejev edem)
- gripi podobne simptome in izpuščaj na obrazu, ki se v nadaljevanju razširi in ga spremlja visoka temperatura, zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih testih in povečanje števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS])
- simptome kot so nizek volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, 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, 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 (pozabljenost), neobičajno vedenje ali druge nevrološke znake vključno z nehotenim ali nenadzorovanim gibanjem. To so lahko znaki encefalopatije.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so nazofaringitis, somnolenca (zaspanost), glavobol, utrujenost in omotica. Na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka lahko neželeni učinki, kot so na primer zaspanost, utrujenost in omotica, postanejo pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

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

- nazofaringitis
- somnolenca (zaspanost), glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anoreksija (izguba teka)
- depresija, sovražnost ali agresivnost, 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
- izpuščaji
- 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 od 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 pogosteje
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadanejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu)
- vnetje trebušne slinavke
- odpoved jeter, hepatitis
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic

- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in izgleda kot majhne tarče (na sredini temne pike obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (multiformni eritem), široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (Stevens–Johnsonov sindrom) in bolj huda oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (toksična epidermalna nekroliza)
- rabdomioliza (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 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 SUN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se iztečena zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Levetiracetam SUN

- Zdravilna učinkovina je levetiracetam. Vsak ml raztopine za infundiranje vsebuje 100 mg levetiracetama.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev trihidrat acetat, koncentrirana očetna kislina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Izgled zdravila Levetiracetam SUN in vsebina pakiranja

Levetiracetam SUN koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra, brezbarvna, tekočina. 5 ml vial zdravila Levetiracetam SUN koncentrat za raztopino za infundiranje so pakirane v škatle po 10 skupaj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

**Danmark/Eesti/Eλλάδα/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

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

Basics GmbH

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

España

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

France

Sun Pharma France
11-15, Quai Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

Hrvatska

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

Italia

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

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

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

Slovenija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Phone: +44 (0) 208 848 8688

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec/LLLL}

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

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

Ena viala koncentrata zdravila Levetiracetam SUN vsebuje 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata po 100 mg/ml). Glejte Preglednico 1 za priporočeno pripravo in uporabo koncentrata zdravila Levetiracetam SUN, da se doseže celotni dnevni odmerek 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg razdeljen na dva odmerka.

Preglednica 1: Priprava in uporaba koncentrata zdravila Levetiracetam SUN

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen topila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (pol 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	3000 mg/dan

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

Rok uporabnosti po redčenju: z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj po redčenju. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Praviloma se zdravila ne sme shranjevati več kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen v primeru redčenja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Koncentrat zdravila Levetiracetam SUN je fizikalno kompatibilen in kemijsko stabilen vsaj 24 ur pri mešanju z naslednjimi raztopinami ter shranjen v PVC vrečah pri kontrolirani sobni temperaturi 15 °C do 25 °C.

Raztopine:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjeva raztopina z laktatom za injiciranje
- dekstroza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje