

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinine, piklik poolitusjoonega 13 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „ucb” ja „250”.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Keppra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krambihogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Keppra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krambihogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine

Kui ravi levetiratsetaamiga on vaja katkestada, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda
Kerge	50...79	ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	500...1000 mg kaks korda
Raske	<30	ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	250...750 mg kaks korda ööpäevas 250...500 mg kaks korda ööpäevas 500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Pikkus (cm)} \times k_s}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ (kuni 1-aastaste imikute puhul); $k_s = 0,55$ (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); $k_s = 0,7$ (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m ²)	Annus ja manustamissagedus ⁽¹⁾	
		1...6-kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50-79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30-49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada Keppra suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada Keppra suukaudset lahust.

Monoteraapia

Keppra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Keppra suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada Keppra suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas.

Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel.

Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Täiendav ravi imikutele (1...6-kuused)

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Ööpäevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, pürektsia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiavastaste ainete (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmumise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöördunud pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada. Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Tablett ei ole sobiv ravimvorm kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levettiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levettiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta. Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levettiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levettiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levettiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiol ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Toit ei muutnud levetiratsetaami imendumise ulatust, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüngiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koonduvustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsüsteemide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Nasofarü ngiit			Infektsioon	
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>			Trombotsütope enia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS- sündroom), ülitundlikkus (sh angioödem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/a gressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärrit uvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine,	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv- kompulsiiv ne häire**

			hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus		
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsioonihäired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäired	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krampihoogude süvenemine, maligne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame häired</u>				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*	
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>		Asteeniamüalgia			
<u>Vigastus,</u>			Vigastus		

<u>mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>					
--	--	--	--	--	--

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem, kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.

Mitmetel juhtudel täheldati pärast Keppra ärajätmist alopeetsia paranemist.

Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levettiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), tavalisest erinev käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuustel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Keppra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanism ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partsaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-convulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või

suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupid 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas).

44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partiaalsete krambihoogude igapäevase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg ööpäevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu ööpäevane annus manustati 2 korda päevas.

Efektiivsust hinnati ravile reageerinute määraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravile reageerinuteks loeti 43,6% levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6% platseebot saanud patsientidest. Tulemused olid ühtsed kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemusuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad.

Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje- ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe jäi vahemikku 1...1,7 suukaudse tableti ja 4 tundi pärast annuse manustamist suukaudse lahuse puhul).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 µg/ml vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdrolyüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa

tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdrolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimum saabus ligikaudu 1 tund pärast ravimi manustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens lühem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu suurenemisega kiirenes ka kliirens) ja jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenu kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonivõimele täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli \geq 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos

Makrogool 6000

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blistrid ja pappkarbid, mis sisaldavad 20, 30, 50, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend, mis sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium/PVC üheannuselised perforatsioonid blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kollane, piklik poolitusjoonega 16 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „ucb” ja „500”.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Keppra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krambihogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Keppra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krambihogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine

Kui ravilevetiratsetaamiga on vaja katkestada, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiiniisisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiiniisisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas (²)

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Pikkus (cm)} \times k_s}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ (kuni 1-aastaste imikute puhul); $k_s = 0,55$ (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); $k_s = 0,7$ (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus ⁽¹⁾	
		1...6 kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50-79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30-49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	<30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽²⁾⁽⁴⁾	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73 m², vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada Keppra suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada Keppra suukaudset lahust.

Monoteraapia

Keppra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Keppra suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada Keppra suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas.

Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel. Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Täiendav ravi imikutele (1...6-kuused)

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Ööpäevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, pürektsia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud

platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhoosilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada. Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Tablett ei ole sobiv ravimvorm kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levettiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levettiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta. Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levettiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levettiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutataval lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levettiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseeni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Toit ei muutnud levetiratsetaami imendumise ulatust, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitleda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüngiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koonduvustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide</u> <u>klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüngiit			Infektsioon	
<u>Vere ja</u> <u>lümfi</u> <u>süsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus-</u> <u>ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	

<u>MedDRA</u> <u>organsüste</u> <u>mide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga</u> <u>sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Psühhiaatrilis</u> <u>ed häired</u>		Depressio on, vaenulikk us/agressii vsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv- kompulsiivne häire**
<u>Närvisüste</u> <u>mi häired</u>	Somnolen tsus, peavalu	Krambid, tasakaaluh äire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsiooni häired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja</u> <u>labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame</u> <u>häired</u>				Elektrokardiogra mmil QT- intervall pikenenud	
<u>Respiratoors</u> <u>ed, rindkere</u> <u>ja</u> <u>mediastiinum</u> <u>i häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendami ne, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikk us, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus	

MedDRA organsüsteer mide klass	Esinemissagedus				Väga harv
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfoki naasi taseme tõus*	
<u>Üldised häired ja manustamisk oha reaktsioonid</u>		Asteenial/v äsimus			
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsitused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem, kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.

Mitmetel juhtudel täheldati pärast Keppra ärajätmist alopeetsia paranemist.

Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati lüüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levettiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turustusjärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaiga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%),

agressioon (sage, 8,2%), tavalisest erinev käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krampihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Keppra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsi on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanism ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krampivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon

levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-convulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg ööpäevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu ööpäevane annus manustati 2 korda päevas. Efektiivsust hinnati ravile reageerinute määrana (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravile reageerimiseks loeti 43,6% levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6% platseebot saanud patsientidest. Tulemused olid ühtsed kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalevemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR

(400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5% -l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe jäi vahemikku 1...1,7 suukaudse tableti ja 4 tundi pärast annuse manustamist suukaudse lahuse puhul).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 $\mu\text{g/ml}$ vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaami ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%).

Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaami ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaami *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levettiratsetaami põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7 ± 1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimub uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritub uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritub 48 tunni jooksul). Roojaga eritub vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaami eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levettiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4 aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimum saabus ligikaudu 1 tund pärast ravimi manustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens lühem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu suurenemisega kiirenes ka kliirens) ja jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetritele toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonivõimele täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta). Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levitiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalkaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos
Makrogool 6000
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blistrid ja pappkarbid, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend, mis sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium/PVC üheannuselised perforeeritud blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 0,19 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Oranž, piklik poolitusjoonega 18 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „ucb” ja „750”.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Keppra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krambihogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Keppra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krambihogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annuste võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine

Kui ravi levetiratsetaamiga on vaja katkestada on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Pikkus (cm)} \times k_s}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ (kuni 1-aastaste imikute puhul); $k_s = 0,55$ (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); $k_s = 0,7$ (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus ⁽¹⁾	
		1...6-kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	<30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽¹⁾⁽³⁾	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽²⁾⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Keppra suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitatud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada Keppra suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada Keppra suukaudset lahust.

Monoteraapia

Keppra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Keppra suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada Keppra suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas.

Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel. Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Täiendav ravi imikutele (1...6-kuused)

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Ööpäevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, pürektsia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada. Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Tablett ei ole sobiv ravimvorm kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained

Keppra, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad värvainet E110, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levettiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levettiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta.

Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levettiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levettiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutataval lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levettiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseeni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Toit ei muutnud levetiratsetaami imendumise ulatust, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krambihoo, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnunud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnunud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo--kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koonduvustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteem</u> <u>ide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüingiit			Infektsioon	
<u>Vere ja</u> <u>lümfisüsteem</u> <u>i häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus-</u> <u>ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteem</u> <u>ide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Psühhiaatrilis</u> <u>ed häired</u>		Depressioon, vaenulikkus /agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärritus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv- kompulsiiv ne häire**
<u>Närvisüsteem</u> <u>i häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsiooni häired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskinesia, hüperkinesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja</u> <u>labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame</u> <u>häired</u>				Elektrokardiograammil QT- intervall pikenenud	
<u>Respiratoorse</u> <u>d, rindkere ja</u> <u>mediastiinum</u> <u>i häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamise, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus	

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteem</u> <u>ide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Naha ja</u> <u>nahaaluskoe</u> <u>kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste,</u> <u>luustiku ja</u> <u>sidekoe</u> <u>kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfoki naasi taseme tõus*	
<u>Üldised</u> <u>häired ja</u> <u>manustamisk</u> <u>oha</u> <u>reaktsioonid</u>		Asteenial/vä simus			
<u>Vigastus,</u> <u>mürgistus ja</u> <u>protseduuri</u> <u>tüsistused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem, kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.

Mitmetel juhtudel täheldati pärast Keppra ärajätmist alopeetsia paranemist.

Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levettiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Lastel platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%),

agressioon (sage, 8,2%), tavalisest erinev käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Keppra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanism ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon

levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsus paljudes loomudelites esile (partiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-convulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg ööpäevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu ööpäevane annus manustati 2 korda päevas. Efektiivsust hinnati ravile reageerinute määraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravile reageerimiseks loeti 43,6% levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6% platseebot saanud patsientidest. Tulemused olid ühtsed kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR

(400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampe enam kui 50%-line vähenemine nädalas.

Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe jäi vahemikku 1...1,7 suukaudse tableti ja 4 tundi pärast annuse manustamist suukaudse lahuse puhul).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 $\mu\text{g/ml}$ vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%).

Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7 ± 1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 reaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimum saabus ligikaudu 1 tund pärast ravimi manustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens lühem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu suurenemisega kiirenes ka kliirens) ja jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine

ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissagedusele ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta). Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta), näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos
Makrogool 6000
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Päikeseloojangu kollane FCF (E110)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blistrid ja pappkarbid, mis sisaldavad 20, 30, 50, 60, 80, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend, mis sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium/PVC üheannuselised perforeeritud blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge, piklik poolitusjoonega 19 mm tablett, mille ühele küljele on pressitud „ucb” ja „1000”.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Keppra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krampihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Keppra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krampihoogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krampihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krampihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krampihoogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügi pakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine

Kui ravi levetiratsetaamiga on vaja katkestada, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel ületada; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiiniisisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiiniisisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiini kliirens (ml/min /1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Pikkus (cm)} \times k_s}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ (kuni 1-aastaste imikute puhul); $k_s = 0,55$ (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); $k_s = 0,7$ (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus ⁽¹⁾	
		1...6-kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50-79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30-49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	<30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽²⁾⁽⁴⁾	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m² vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada Keppra suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada Keppra suukaudset lahust.

Monoteraapia

Keppra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Keppra suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada Keppra suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas. Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel. Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Täiendav ravi imikutele (1...6-kuused)

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Ööpäevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, pürektsia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud

platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhoosilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada.

Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Tablett ei ole sobiv ravimvorm kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levettiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levettiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas 60 mg ühe kg kehakaalu kohta.

Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4..17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levettiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levettiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levettiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Toit ei muutnud levetiratsetaami imendumise toit ulatust, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapijana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo--kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koonduvustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemi</u> <u>klasse</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüingiit			Infektsioon	
<u>Vere ja</u> <u>lümfi</u> <u>süsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>häired</u>				Ravimite põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus-</u> <u>ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	

<u>MedDRA</u> <u>organsüste</u> <u>mide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Psühhiaatril</u> <u>ised häired</u>		Depressio on, vaenulikk us/agressi ivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioonid , viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv- kompulsii vne häire**
<u>Närvisüste</u> <u>mi häired</u>	Somnolentsu s, peavalu	Krambid, tasakaalu häire, pearinglus , letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsiooni häired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maligne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja</u> <u>labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame</u> <u>häired</u>				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoors</u> <u>ed, rindkere</u> <u>ja</u> <u>mediastiinu</u> <u>mi häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu , diarröa, düspepsia , oksendam ine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja</u> <u>nahaalusko</u> <u>kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	

<u>MedDRA</u> <u>organsüste</u> <u>mide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Lihaste,</u> <u>luustiku ja</u> <u>sidekoe</u> <u>kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*	
<u>Üldised</u> <u>häired ja</u> <u>manustamisk</u> <u>oha</u> <u>reaktsioonid</u>		Asteenia/ väsimus			
<u>Vigastus,</u> <u>mürgistus ja</u> <u>protseduuri</u> <u>tüsistused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.

Mitmetel juhtudel täheldati pärast Kepra ärajätmist alopeetsia paranemist.

Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levettiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), ebatavaline käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Kepra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega.

Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanism ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral

(epileptiformne hoog/fotoparoksümaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg ööpäevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu ööpäevane annus manustati 2 korda päevas. Efektiivsust hinnati ravile reageerinute määraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partsiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravile reageerinuteks loeti 43,6% levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6% platseebot saanud patsientidest. Tulemused olid ühtsed kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partsiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partsiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat. Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe jäi vahemikku 1...1,7, suukaudse tableti ja 4 tundi pärast annuse manustamist suukaudse lahuse puhul).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 µg/ml vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levettiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levettiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levettiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levettiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levettiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levettiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levettiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamistest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levettiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levettiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levettiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal. Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimum saabus ligikaudu 1 tund pärast ravimi manustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens lühem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu suurenemisega kiirenes ka kliirens) ja jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannuste sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenu kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonivõimele täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti vääraarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja

malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas. Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta). Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos

Makrogool 6000

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blistrid ja pappkarbid, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend, mis sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium/PVC üheannuselised perforeeritud blisterpakendid pappkarbis, mis sisaldavad 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra, 100 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml sisaldab 2,7 mg metüülparahüdroksübensoati (E218), 0,3 mg propüülparahüdroksübensoati (E216) ja 300 mg vedelat maltitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.
Selge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Keppra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krambihogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Keppra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krambihogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Partsiaalsed krambihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi katkestamine

Kui ravi levetiratsetaamiga on vaja katkestada, siis on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

$ks = 0,45$ (kuni 1-aastaste imikute puhul Annuse kohandamine neerukahjustusega ul); $ks = 0,55$ (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); $ks = 0,7$ (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus ⁽¹⁾	
		1...6-kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50-79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30-49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ^{(2) (4)}	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Keppra suukaudset lahust kasutada alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada Keppra suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada Keppra suukaudset lahust.

Monoteraapia

Keppra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krampihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Algannus on 10 mg/kg kaks korda päevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg/kg võrra kaks korda ööpäevas iga 2 nädala järel, kuni 30 mg/kg kaks korda ööpäevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi ületada 10 mg/kg kaks korda päevas.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel.

Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Annusesoovitused imikutele (alates 6-elukuust), lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus: 10 mg/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 30 mg/kg kaks korda ööpäevas
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) kaks korda ööpäevas	180 mg (1,8 ml) kaks korda ööpäevas
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) kaks korda ööpäevas	300 mg (3 ml) kaks korda ööpäevas
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) kaks korda ööpäevas	450 mg (4,5 ml) kaks korda ööpäevas
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) kaks korda ööpäevas	600 mg (6 ml) kaks korda ööpäevas
25 kg	250 mg kaks korda ööpäevas	750 mg kaks korda ööpäevas
Alates 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaks korda ööpäevas	1500 mg kaks korda ööpäevas

⁽¹⁾Lapsed kehakaaluga 25 kg või alla selle peaksid ravi alustama eelistatult Keppra 100 mg/ml suukaudse lahusega.

⁽²⁾Annused lastele ja noorukitele kehakaaluga 50 kg või üle selle, on samad, mis täiskasvanutel.

Täiendav ravi imikutele (1...6-kuused)

Algannus on 7 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 7 mg/kg võrra kaks korda ööpäevas iga 2 nädala järel kuni soovitatud annuseni, st 21 mg/kg kaks korda ööpäevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust.

Imikud peaksid ravi alustama Keppra, 100 mg/ml suukaudse lahusega.

Annusesoovitused imikutele (1 kuu vanused kuni alla 6 kuu vanused):

Kehakaal	Algannus: 7 mg/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 21 mg/kg kaks korda ööpäevas
4 kg	28 mg (0,3 ml) kaks korda ööpäevas	84 mg (0,85 ml) kaks korda ööpäevas
5 kg	35 mg (0,35 ml) kaks korda ööpäevas	105 mg (1,05 ml) kaks korda ööpäevas
7 kg	49 mg (0,5 ml) kaks korda ööpäevas	147 mg (1,5 ml) kaks korda ööpäevas

Saadaval on kolm pakendi suurust:

- 300 ml pudel gradueeritud 10 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 1000 mg levetiratsetaami), mille skaala on vahemikuga 0,25 ml (vastab 25 mg-le). Selline pakendi suurus tuleb välja kirjutada üle 4-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele.
- 150 ml pudel gradueeritud 3 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 300 mg levetiratsetaami), mille skaala on vahemikuga 0,1 ml (vastab 10 mg-le). Et olla kindel annustamise täpsuses kasutatakse seda pakendit üle 6 kuu vanuste imikute ja kuni 4 aasta vanuste laste puhul.
- 150 ml pudel gradueeritud 1 ml suusüstlaga (millega saab manustada kuni 100 mg levetiratsetaami), mille skaala on vahemikuga 0,05 ml (vastab 5 mg-le). Et olla kindel annustamise täpsuses kasutatakse seda pakendit 1...6 kuu vanuste imikute puhul.

Manustamisviis

Suukaudset lahust võib lahjendada klaasitäies vees või imiku joogipudelis ning seda võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, püreeksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiavastaste ainete (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levettiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levettiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levettiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada.

Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levettiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained

Keppra 100 mg/ml suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (tõenäoliselt hiliseid).

Ravim sisaldab ka vedelat maltitooli: harvaesineva, kaasasündinud fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohiks seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levettiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levettiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta.

Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4..17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levettiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levettiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutataval lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levettiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestreel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Toit ei muutnud levetiratsetaami imendumise ulatust, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koonduvustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemi</u> <u>klasse</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüingiit			Infektsioon	
<u>Vere ja</u> <u>lümfisüsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus-</u> <u>ja</u> <u>toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	

<u>MedDRA</u> <u>organsüste</u> <u>mide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				<u>Väga harv</u>
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	
<u>Psühhiaatril</u> <u>sed häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/agress iivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärrituvu s	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioo nid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meel eolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, ebatavaline mõtlemine, deliirium	Obsessiiv- kompulsiivne häire**
<u>Närvisüste</u> <u>mi häired</u>	Somnolen tsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsioo ni häired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäir e	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihooegade süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma</u> <u>kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		
<u>Kõrva ja</u> <u>labürindi</u> <u>kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame</u> <u>häired</u>				Elektrokardiogr ammil QT- intervall pikenenud	
<u>Respiratoors</u> <u>ed, rindkere</u> <u>ja</u> <u>mediastiinu</u> <u>mi häired</u>		Kõha			
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsio oni testide väärtustes	Maksapuudulik kus, hepatiit	
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus	

agressioon (sage, 8,2%), ebatavaline käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Keppra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsisga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanismi ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni. *In vitro* uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon

levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partsiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, laste ja imikutel alates 1. elukuust.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4... 16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuused...4-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg ööpäevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg ööpäevas kuni 40 mg/kg ööpäevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg ööpäevas kuni 50 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu ööpäevane annus manustati 2 korda päevas.

Efektiivsust hinnati ravile reageerinute määraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partsiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravile reageerimiseks loeti 43,6% levetiratsetaamiga ravitud ja 19,6% platseebot saanud patsientidest. Tulemused olid ühtsed kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partsiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehaldvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partsiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR

(400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe jäi vahemikku 1...1,7 suukaudse tableti ja 4 tundi pärast annuse manustamist suukaudse lahuse puhul).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 µg/ml vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaami ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%).

Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaami ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaami *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaami põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaami eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1 kuu...4 aastat)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset suukaudset (20 mg/kg) manustamist epilepsiaga lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimum saabus ligikaudu 1 tund pärast ravimi manustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens lühem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu suurenemisega kiirenes ka kliirens) ja jaotusruumalaga. Samuti avaldas mõlemale parameetritele toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannuste sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonivõimele täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli \geq 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumtsitraad
tsitraathappe monohüdraat
metüülparahüdroksübensoaat (E218)
propüülparahüdroksübensoaat (E216)
ammooniumglütüürisat
glütserool (E422)
vedel maltitool (E965)
atesulfaamkaalium (E950)
viinamarjamaitseaine
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kõlblik pärast avamist: 7 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

300 ml merevaik-kollane klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 10 ml gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adaptoriga (polüetüleen).

150 ml merevaik-kollane klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 3 ml gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adaptoriga (polüetüleen).

150 ml merevaik-kollane klaaspudel (tüüp III) valge lastekindla korgiga (polüpropüleen) pappkarbis koos 1 ml gradueeritud suusüstla (polüpropüleen, polüetüleen) ja süstla adaptoriga (polüetüleen).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/100/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

5 ml viaal sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal sisaldab 19 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kepra on näidustatud monoteerapiana partiaalsete krampihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidele alates 16 aasta vanusest.

Kepra on näidustatud täiendava ravina

- partiaalsete krampihoogude korral, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele ja lastele alates 4 aasta vanusest.
- müoklooniliste krampihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Kepra kontsentraat on alternatiivne ravivõimalus patsientidele, kellel ajutiselt ei ole võimalik suukaudselt ravimit manustada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kepra ravi võib teostada intravenoosselt või suukaudu manustatuna.

Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele või vastupidi on võimalik läbi viia koheselt, ilma tiitrimata. Kogu ööpäevane annus ja manustamissagedus peab jääma samaks.

Partsiaalsed krampihood

Soovitav annus monoteerapiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

Kõik näidustused

Täiskasvanud (≥18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem

Esialgne annus on 500 mg kaks korda ööpäevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihooegade vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust võib suurendada või vähendada 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga kahe kuni nelja nädala järel.

Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 4 aasta vanusest

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus „Lapsed“.

Ravi kestus

Puuduvad andmed pikema kui 4 päeva kestva intravenoosse levitiratsetaamravi kohta.

Ravi katkestamine

Kui ravi levitiratsetaam-on vaja katkestada, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt “Neerukahjustus”).

Neerukahjustus

Päevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{\text{Keha pindala (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

Rühtm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda

Keskmise raskusega	30...49	ööpäevas 250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Pikkus (cm) x ks}}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); ks= 0,7 (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohandamine neerukahjustusega lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja manustamissagedus
		Lapsed alates 4. eluaastast ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Keskmise raskusega	30...49	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis dialüüsi vajavad neeruhaigusega patsiendid	--	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on kreatiini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², vaja ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Monoteraapia

Kepra monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellele esinevad partsiaalsed krampihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.
 Vt eeltoodud lõiku täiskasvanute (≥ 18 aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

Täiendav ravi lastele vanuses 4...11 eluaastat ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Algannus on 10 mg/kg kaks korda päevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada kuni 10 mg/kg kaks korda päevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi 10 mg/kg kaks korda päevas.

Kõigi näidustuste puhul tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Annus lastel kehakaaluga 50 kg või rohkem on kõigi näidustuste puhul sama mis täiskasvanutel.

Vt eespool lõiku „Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem“ kõigi näidustuste puhul.

Annusesoovitused lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus: 10 mg/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 30 mg/kg kaks korda ööpäevas
15 kg ⁽¹⁾	150 mg kaks korda ööpäevas	450 mg kaks korda ööpäevas
20 kg ⁽¹⁾	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
25 kg	250 mg kaks korda ööpäevas	750 mg kaks korda ööpäevas
Alates 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaks korda ööpäevas	1500 mg kaks korda ööpäevas

⁽¹⁾Lapsed kehakaaluga 25 kg või alla selle peaksid ravi alustama eelistatult Keppra 100 mg/ml suukaudse lahusega.

⁽²⁾Annused lastele ja noorukitele kehakaaluga 50 kg või üle selle, on samad, mis täiskasvanutel.

Täiendav ravi imikutele ja alla 4-aastastele lastele

Keppra infusioonilahuse kontsentradi ohutus ja efektiivsus imikutel ja alla 4-aastastel lastel pole tõestatud.

Informatsioon olemasolevate andmete kohta on lõigus 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitused puuduvad.

Manustamisviis

Keppra kontsentraat on ainult intravenoosseks kasutamiseks, vajalik annus tuleb lahjendada vähemalt 100 milliliitris sobivas lahustis ning manustada 15-minutilise intravenoosse infusioonina (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohandamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb enne annuse valimist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, püreeksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiaavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise riski vähest suurenemist. Selle mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levetiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levetiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levetiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada. Näiteks on patsientidel, kellel epilepsia on seotud pingest sõltuva naatriumkanali alfa-alaüksus 8 (SCN8A) mutatsioonidega, teatatud toime puudumisest või krambihoogude süvenemisest.

Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levetiratsetaami kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Kuid on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained

Selle ravimi iga viaal sisaldab 2,5 mmol (57 mg) naatriumi maksimaalse üksikannuse kohta (0,8 mmol (ehk 19 mg) viaali kohta), mida peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieeti vajavad patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turuletulekueelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levetiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levetiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta lastel, kui ravimit manustatakse ööpäevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta.

Farmakokineetiliste interaktsioonide retrospektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levetiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levetiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg ööpäevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiol ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg ööpäevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Alkohol

Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärengute suuremale riskile. Monoterapiale Keppra'ga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile. Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% raseduseelse kontsentratsiooni tasemest). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed puuduvad, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaamil mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu võivad mõnel patsiendil tekkida unisus või teised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Seetõttu peavad need patsiendid olema nimetatud tegevuste sooritamisel ettevaatlikud, nt autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüngiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koondtulemustel. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levotiratsetaami ohutuskokkuvõte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Kuna Keppra intravenoosse manustamise kohta ei ole veel piisavalt andmeid ja kuna suukaudse ning intravenoosse ravimvormi biosaadavused on võrdsed, põhinevad intravenoosse Keppra ohutusandmed Keppra suukaudse ravimvormi omadel.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Nasofarüngeit			Infektsioon	
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos	
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Ravimitest põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödem ja anafülaksia)	
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia	
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, tavalisest erinev käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, tavalisest erinev mõtlemine, deliirium	Obsessiiv-kompulsiivne häire**
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, koordinatsioonihäired/ataksia, paresteesia, tähelepanuhäired	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krambihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*	
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine		

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemide</u> <u>klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>				
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>	<u>Väga harv</u>
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo			
<u>Südame häired</u>				Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud	
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Köha			
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit	
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit	
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>				Äge neerukahjustus	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem	
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*	
<u>Üldised häired ja manustamis koha reaktsioonid</u>		Asteenia/väsimus			
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>			Vigastus		

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

** Turuletulekujärgse järelevalve käigus on patsientidel, kellel on anamneesis obsessiiv-kompulsiivne häire või psüühikahäired, väga harvadel juhtudel täheldatud obsessiiv-kompulsiivse häire teket.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem, kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga.

Mitmetel juhtudel täheldati pärast Keppra ärajätmist alopeetsia paranemist. Pantsütopeenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levetiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), emotsionaalne labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), tavalisest erinev käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste ohutusuuringus (mittehalvemusuuring) hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et Keppra ei erinenud (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Käitumuslike ja emotsionaalsete funktsioonidega seotud tulemused näitasid levetiratsetaam-ravi saanud patsientide agressiivse käitumise halvenemist, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud meetodit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi pikaajalises avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivse käitumise näitajad halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Keppra üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased preparaadid, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (α -etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanismi ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni.

In vitro uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca^{2+} ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca^{2+} vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β -karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partsiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendav ravi partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4. eluaastast.

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg ööpäevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastased) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg ööpäevas (manustati kaks korda ööpäevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Platseebokrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partsiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltgruppidega, paralleelgruppidega mittehalvemusuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga mis hõlmas 576 äsja või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad.

Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partsiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1200 mg ööpäevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg ööpäevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamiravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegselt kasutatud antiepileptikumid.

Täiendav ravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12. eluaastast.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokrolliga topeltgruppide uuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendav ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokrolliga topeltgruppide uuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapsea absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg ööpäevas ning laste annuseks 60 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC-krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilist profiili on iseloomustatud suukaudse manustamise järgselt. Levotiratsetaami ühekordne 1500 mg annus lahjendatuna 100 ml sobivas lahustis ja manustatud 15-minutilise intravenoosse infusioonina on bioekvivalentne suukaudselt manustatud 1500 mg levetiratsetaami annusega, võetud kolme 500 mg tabletina.

Määramised on tehtud kuni 4000 mg annusega lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega ja annusega kuni 2500 mg lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega infundeerituna 5 minutilise infusioonina. Farmakokineetilises ja ohutuse profiilis ei täheldatud ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Määratud on ka levetiratsetaami ajast sõltumatu farmakokineetiline profiil 1500 mg intravenoosse manustamise järgselt 4 päeva jooksul kaks korda ööpäevas. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täiskasvanud ja noorukid

Jaotumine

17 isikul täheldati plasmakontsentratsiooni maksimumi (C_{max}) 51 ± 19 µg/ml (aritmeetiline keskmine ± standardhälve), mis tekkis ühekordse intravenoosse annuse 1500 mg 15-minutilise infusiooni järgselt.

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, see väärtus on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole Keppra koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7 ± 1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud ligikaudu 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida Keppra ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Pediaatrilistel patsientidel farmakokineetikat intravenoosse manustamise järgselt ei ole uuritud. Toetudes levetiratsetaami farmakokineetika parameetritele, mis on saadud intravenoosse manustamise järgselt täiskasvanutel ning suukaudse manustamise järgselt lastel, võib siiski oodata, et ravimi kontsentratsioon (AUC) lastel vanuses 4...12 aastat intravenoosse ja suukaudse manustamise järgselt on sarnane.

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Kehakaalu järgi kohandatud kliirens oli ligikaudu 30% suurem kui epilepsiaga täiskasvanutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg ööpäevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvifiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenu kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevas annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levitiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat
Jää-äädikhape
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2...8°C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Lahjendatud ravimlahuse säilitamise tingimused, vt. lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml klaasviaal (tüüp I), mis on suletud katmata halli bromobutüülkorgiga ning on kaetud alumiinium/polüpropüleen *flip* kattega. Üks karp sisaldab 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tabelis 1 on toodud Keppra infusioonilahuse kontsentraadi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks koguanuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Keppra infusioonilahuse kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguanus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ ööpäevas

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Keppra infusioonilahuse kontsentraat on leitud olevat vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15...25°C.

Lahjendajad:

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus

Osakeste või värvuse muutuse olemasolul lahust mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/033

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. september 2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	või	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Itaalia
--	-----	---

Infusioonilahuse kontsentraat

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	või	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Itaalia
--	-----	---

Suukaudne lahus

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Prantsusmaa	või	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia
---	-----	--

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp N20, N30, N50, N60, N100, N100 (100 x 1)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Keppra 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/001 20 *tabletti*
EU/1/00/146/002 30 *tabletti*
EU/1/00/146/003 50 *tabletti*
EU/1/00/146/004 60 *tabletti*
EU/1/00/146/005 100 *tabletti*
EU/1/00/146/034 100 x 1 *tabletti*

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 250 mg
Põhjendus Braille mitte lisamiseks 100 x 1 *tabletti*

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N200 (2 x 100), blue box'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/029 200 tabletti (kaks 100-tabletilist pakki)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on karbis 200 (2 x 100) tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium-/PVC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

UCB logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp N10, N20, N30, N50, N60, N100, N100 (100 x 1), N120****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Keppra 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/006 10 tabletti
EU/1/00/146/007 20 tabletti
EU/1/00/146/008 30 tabletti
EU/1/00/146/009 50 tabletti
EU/1/00/146/010 60 tabletti
EU/1/00/146/011 100 tabletti
EU/1/00/146/012 120 tabletti
EU/1/00/146/035 100 x 1 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 500 mg
Põhjenus Braille mitte lisamiseks 100 x 1 tabletti

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp N200 (2x 100), blue box'iga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Keppra 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Hulgipakend: 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/013 200 tabletti (kaks 100-tabletilist pakki)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on pakendis 200 (2 x 100) tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium-/PVC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

UCB logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N20, N30, N50, N60, N80, N100, N100 (100 x 1)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast E 110. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
80 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/014 20 tabletti
EU/1/00/146/015 30 tabletti
EU/1/00/146/016 50 tabletti
EU/1/00/146/017 60 tabletti
EU/1/00/146/018 80 tabletti
EU/1/00/146/019 100 tabletti
EU/1/00/146/036 100 x 1 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 750 mg
Põhjendus Braille mitte lisamiseks 100 x 1 tabletti

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N200 (2 x 200), blue box'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast E 110. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/028 200 tabletti (kaks 100-tabletilist pakki)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on pakendis 200 (2 x 100) tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast E 110. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium-/PVC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

UCB logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp N10, N20, N30, N50, N60, N100, N100 (100 x 1)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Keppra 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/020 10 tabletti
EU/1/00/146/021 20 tabletti
EU/1/00/146/022 30 tabletti
EU/1/00/146/023 50 tabletti
EU/1/00/146/024 60 tabletti
EU/1/00/146/025 100 tabletti
EU/1/00/146/037 100 x 1 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 1000 mg
Põhjus Braille mitte lisamiseks 100 x 1 tabletti

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N200 (2x 100), blue box'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/026 200 tabletti (kaks 100-tabletilist pakki)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on pakendis 200 (2 x 100) tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium-/PVC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

UCB logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

300 ml pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam
Täiskasvanutele ja üle 4-aastastele lastele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab E216, E218 ja vedelat maltitooli.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

300 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kasutage ainult pakendis olevat 10 ml süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada 7 kuu jooksul pärast pudeli avamist.
Avamiskuupäev *ainult välispakendil*

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/027

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 100 mg/ml (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 ml pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam
Lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab E216, E218 ja vedelat maltitooli.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kasutage ainult pakendis olevat 3 ml süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada 7 kuu jooksul pärast pudeli avamist.
Avamiskuupäev *ainult välispakendil*

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/031

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

keppra 100 mg/ml (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 ml pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Keppra 100 mg/ml suukaudne lahus
levetiratsetaam
Lastele vanuses 1 kuu kuni 6 kuud.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab E216, E218 ja vedelat maltitooli.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

150 ml suukaudne lahus

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kasutage ainult pakendis olevat 1 ml süstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Kasutada 7 kuu jooksul pärast pudeli avamist.
Avamiskuupäev *ainult välispakendil*

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/032

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

keppra 100 mg/ml (*ainult välispakendil*)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 viaali sisaldav karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepra 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg/5 ml levetiratsetaami.
1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

500 mg/5 ml

10 viaali infusioonilahuse kontsentraadiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada koheselt peale lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/146/033 (*katmata kork*)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

5 ml vial

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kepra 100 mg/ml steriilne kontsentraat
levetiratsetaam
I.V.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada koheselt peale lahustamist.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Keppra, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Keppra, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Keppra, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Keppra, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

levetiratsetaam

Enne selle ravimi kasutamist endal või oma lapsel, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Keppra kasutamist
3. Kuidas Keppra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Keppra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Keppra't kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates ühe kuu vanusest
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

2. Mida on vaja teada enne Keppra kasutamist

Keppra't ei tohi võtta

- kui olete levetiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Keppra kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohandamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Keppra), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/või enesetapumõtted;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises;
- epilepsia süvenemine
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist.
Väga harvaesineva varase algusega epilepsia (SCN8A mutatsioonidega seotud epilepsia) korral, mis põhjustab mitut tüüpi krambihoogusid ja oskuste kadumist, võite märgata, et krambihood jäävad ravi ajal püsima või süvenevad.

Kui teil Keppra võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- Keppra ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Keppra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levettiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi võtmist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Keppra võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see ravim võib muuta teid uniseks. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Keppra 750 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

Värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Keppra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke selline arv tablette, nagu arst on teile öelnud.

Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Täiendav ravi ja monoterapia (alates 16 aasta vanusest)

- **Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**

Soovitav igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

Ravi alustamisel Keppra'ga kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.

Näide: kui teie ettenähtud ööpäevane annus on 1000 mg, siis on teie vähendatud algannus üks 250 mg tablett hommikul ja üks 250 mg tablett õhtul ja annust suurendatakse järk-järgult 2 nädala jooksul 1000 mg-ni ööpäevas.

- **Noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või vähem:**

Teie arst määrab teile teie kehakaalu ja annuse põhjal kõige sobivama Keppra ravimvormi.

- **Annus imikutele (1...23 kuud) ja lastele (2...11-aastased) kehakaaluga alla 50 kg:**

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama Keppra ravimvormi.

Keppra 100 mg/ml suukaudne lahus on sobivam ravimvorm imikutele ja alla 6-aastastele lastele ning lastele ja noorukitele (6...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ning olukorras, mil tablettidega ei ole võimalik saavutada soovitud ravimiannust.

Manustamine

Neelake Keppra tabletid koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäis vett). Keppra't võib võtta sõltumata söögiaegadest. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse.

Ravi kestus

- Keppra't kasutatakse n.ö kroonilises ravis. Te peate ravi ravimiga Keppra jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krambihood sagedana.

Kui te võtate Keppra't rohkem, kui ette nähtud

Keppra üleannustamisel võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, ärevus, agressiivsus, teadvuse häired, hingamise aeglustumine ja kooma.

Kui te võtsite rohkem tablette kui ette nähtud, kontakteeruge oma arstiga. Teie arst korraldab parima võimaliku ravi üleannustamise korral.

Kui te unustate Keppra't võtta

Kontakteeruge oma arstiga, kui unustasite ühe või enam annuseid võtta.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Keppra võtmise

Kui te katkestate ravi, tuleb Keppra võtmine ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist.

Kui teie arst otsustab ravi ravimiga Keppra katkestada, õpetab ta teid seda tegema järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrgenenud tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada ville ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);
- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisuus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised nähud, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisuus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimed, nagu unisuus, väsimus ja pearinglus on tavalisemad ravi alguses või annuse suurendamisel. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- ninaneelupõletik;
- somnolentsus (unisuus), peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- anoreksia (isutus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krambid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordinatsioon/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadumine);

- diploopia (kahelinägemine), hägune nägemine;
- tõusnud/kõrvalekaldunud väärtused maksafunktsiooni testides;
- juuste väljalangemine, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), mõtlemishäired (aeglane mõtlemine, võimetus keskenduda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, keha ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*).
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mittejaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihasjäikuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- korduvad soovimatud mõtted või tajud või tung teha midagi üha uuesti ja uuesti (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Keppra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil "Kõlblik kuni" ja blistril "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Keppra sisaldab

Toimeaine on levetiratsetaam.

Üks Keppra 250 mg tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Üks Keppra 500 mg tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Üks Keppra 750 mg tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Üks Keppra 1000 mg tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

Teised abiained on:

Tableti sisu: naatriumkroskarmelloos, makrogool 6000, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, värvained*.

Värvained on:

250 mg tablett: indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

500 mg tablett: kollane raudoksiid (E172)

750 mg tablett: päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110), punane raudoksiid (E172)

Kuidas Keppra välja näeb ja pakendi sisu

Keppra 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, 13 mm, piklikud, poolitusjoonega ja märgistusega “ucb” ja ”250” ühel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Keppra 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, 16 mm, piklikud, poolitusjoonega ja märgistusega “ucb” ja ”500” ühel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Keppra 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, 18 mm, piklikud, poolitusjoonega ja märgistusega “ucb” ja ”750” ühel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Keppra 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, 19 mm, piklikud, poolitusjoonega ja märgistusega “ucb” ja ”1000” ühel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Blistrid Keppra tablettidega on pakitud kartongkarpidesse, mis sisaldavad:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgpakend sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 õhukese polümeerikattega tabletti ning hulgipakend sisaldab 200 (kaks 100-tabletilist pakki) õhukese polümeerikattega tabletti

100 x 1 pakendid on saadaval alumiinium/PVC üheannuselise perforeeritud blisterpakendina. Kõik teised pakendid on saadaval standardsete alumiinium/PVC blistritena.

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgia.

Tootja

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

või Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Itaalia.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România S.R.L

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Infoleht on viimati uuendatud }

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Keppra, 100 mg/ml suukaudne lahus

levetiratsetaam

Enne selle ravimi kasutamist endal või oma lapsel, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Keppra kasutamist
3. Kuidas Keppra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Keppra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Keppra't kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates ühe kuu vanusest
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

2. Mida on vaja teada enne Keppra kasutamist

Keppra't ei tohi võtta

- kui olete levetiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Keppra kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohandamist;

- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Keppra), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/või enesetapumõtted;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises;
- epilepsia süvenemine
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist.
Väga harvaesineva varase algusega epilepsia (SCN8A mutatsioonidega seotud epilepsia) korral, mis põhjustab mitut tüüpi krambihoogusid ja oskuste kadumist, võite märgata, et krambihood jäävad ravi ajal püsima või süvenevad.

Kui teil Keppra võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- Keppra ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Keppra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi võtmist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Keppra võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see ravim võib muuta teid uniseks. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Keppra sisaldab metüülparahüdroksübensoaati, propüülparahüdroksübensoaati ja maltitooli

Keppra suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (tõenäoliselt hiliseid).

Keppra suukaudne lahus sisaldab ka maltitooli. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne ravimi võtmist arstiga nõu.

3. Kuidas Keppra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Võtke Keppra suukaudset lahust alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud.

Monoteraapia (alates 16 aasta vanusest)

Täiskasvanud ja noorukid (alates 16. aasta vanusest):

4-aastastele ja vanematele patsientidele tuleb vajaliku annuse väljamõõtmiseks kasutada pakendis olevat 10 ml suusüstalt.

Soovitatav annus: Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, kahe võrdse annusena, iga individuaalne annus jääb vahemikku 5 ml (500 mg) ja 15 ml (1500 mg).

Ravi alustamisel Keppra'ga kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.

Täiendav ravi

Annus täiskasvanutele ja noorukitele (12...17-aastased):

4-aastastele ja vanematele patsientidele tuleb vajaliku annuse väljamõõtmiseks kasutada pakendis olevat 10 ml suusüstalt.

Soovitatav annus: Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, kahe võrdse annusena, iga individuaalne annus jääb vahemikku 5 ml (500 mg) ja 15 ml (1500 mg).

Annus 6 kuu vanustele ja vanematele lastele:

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama Keppra ravimvormi.

6 kuu kuni 4-aasta vanustele lastele tuleb vajaliku annuse väljamõõtmiseks kasutada pakendis olevat **3 ml** suusüstalt.

4-aastastele ja vanematele lastele tuleb vajaliku annuse väljamõõtmiseks kasutada pakendis olevat **10 ml** suusüstalt.

Soovitatav annus: Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, kahe võrdse annusena, iga individuaalne annus jääb vahemikku 0,1 ml (10 mg) ja 0,3 ml (30 mg) lapse kehakaalu kilogrammi kohta (vt näidisannuste tabelit allpool).

Annus 6 kuu vanustele ja vanematele lastele:

Kehakaal	Algannus: 0,1 ml/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 0,3 ml/kg kaks korda ööpäevas
6 kg	0,6 ml kaks korda ööpäevas	1,8 ml kaks korda ööpäevas
8 kg	0,8 ml kaks korda ööpäevas	2,4 ml kaks korda ööpäevas
10 kg	1 ml kaks korda ööpäevas	3 ml kaks korda ööpäevas
15 kg	1,5 ml kaks korda ööpäevas	4,5 ml kaks korda ööpäevas
20 kg	2 ml kaks korda ööpäevas	6 ml kaks korda ööpäevas
25 kg	2,5 ml kaks korda ööpäevas	7,5 ml kaks korda ööpäevas
Alates 50 kg	5 ml kaks korda ööpäevas	15 ml kaks korda ööpäevas

Annus imikutele (1... alla 6 kuud):

1 kuu kuni 6 kuu vanustele imikutele tuleb vajaliku annuse väljamõõtmiseks kasutada pakendis olevat **1 ml** suusüstalt.

Soovitatav annus: Keppra't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, kahe võrdse annusena, iga individuaalne annus jääb vahemikku 0,07 ml (7 mg) ja 0,21 ml (21 mg) imiku kehakaalu kilogrammi kohta (vt näidisannuste tabelit allpool).

Annus imikutele (1...alla 6 kuud):

Kehakaal	Algannus: 0,07 ml/kg kaks korda ööpäevas	Maksimaalne annus: 0,21 ml/kg kaks korda ööpäevas
----------	--	---

4 kg	0,3 ml kaks korda ööpäevas	0,85 ml kaks korda ööpäevas
5 kg	0,35 ml kaks korda ööpäevas	1,05 ml kaks korda ööpäevas
6 kg	0,45 ml kaks korda ööpäevas	1,25 ml kaks korda ööpäevas
7 kg	0,5 ml kaks korda ööpäevas	1,5 ml kaks korda ööpäevas

Manustamine

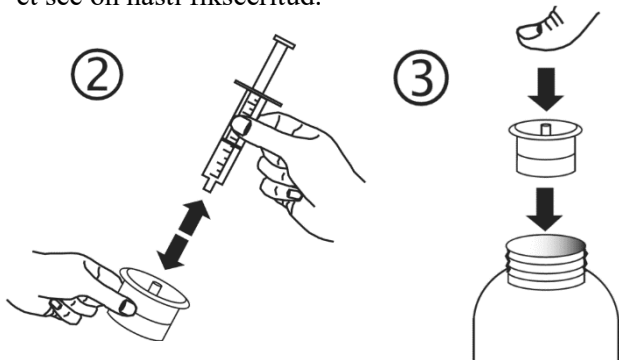
Pärast täpse annuse väljamõõtmist selleks ettenähtud süstlaga, võib Kepra suukaudset lahust lahjendada klaasitäie veega või imiku joogipudelil. Kepra't võib kasutada sõltumata söögiaegadest. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetatsetaami mõru maitse.

Kasutusjuhend:

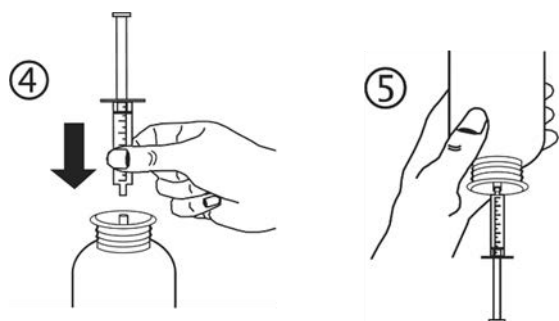
- Avage pudel: vajutage korgile ja pöörake vastupäeva (joonis 1).



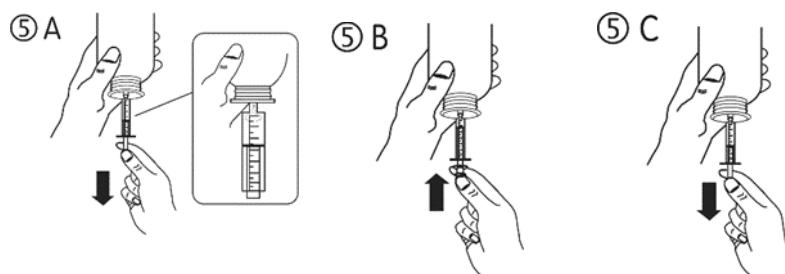
- Eraldage adaptor süstlast (joonis 2). Sisestage süstla adaptor pudelikaela (joonis 3). Veenduge, et see on hästi fikseeritud.



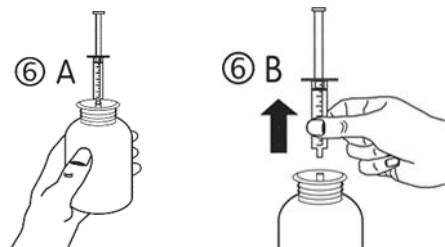
- Võtke süstal ja asetage see adaptorile avasse (joonis 4). Keerake pudel tagurpidi (joonis 5).



- Täitke süstal vähese koguse lahusega, tõmmates kolbi allapoole (joonis 5A), seejärel nihutage kolbi ülespoole, et eemaldada võimalikud õhumullid (joonis 5B). Lõpuks tõmmake kolb alla kuni gradueeritud märgini, mis vastab teie arsti poolt määratud ravimi kogusele milliliitrites (ml) (joonis 5C).



- Keerake pudel õigetpidi (joonis 6A). Eemaldage süstal adaptorist (joonis 6B)



- Tühjendage süstal veega täidetud klaasi või imiku joogipudelisise surudes süstla kolbi lõpuni (joonis 7).



- Jooge ära kogu klaasi/imiku joogipudeli sisu.
- Sulgege pudel keeratava plastikkorgiga.
- Peske süstal puhtaks. Kasutage pesemiseks ainult vett (joonis 8).



Ravi kestus

- Keppra't kasutatakse n.ö kroonilises ravis. Te peate ravi ravimiga Keppra jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krambihood sageda.

Kui te võtate Keppra't rohkem, kui ette nähtud

Keppra üleannustamisel võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, ärevus, agressiivsus, teadvuse häired, hingamise aeglustumine ja kooma.

Kui te võtsite rohkem ravimit kui ette nähtud, kontakteeruge oma arstiga. Teie arst korraldab parima võimaliku ravi üleannustamise korral.

Kui te unustate Keppra't võtta

Kontakteeruge oma arstiga, kui unustasite ühe või enam annuseid võtta.

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Keppra võtmise

Kui te katkestate ravi, tuleb Keppra võtmine ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist. Kui teie arst otsustab ravi ravimiga Keppra katkestada, õpetab ta teid seda tegema järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrge tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada ville ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);
- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisuus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised nähud, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisuus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimed, nagu unisuus, väsimus ja pearinglus on tavalisemad ravi alguses või annuse suurendamisel. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- ninaneelupõletik;
- somnolentsus (unisuus), peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- anoreksia (isutus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krambid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmbused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordinatsioon/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadumine);

- diploopia (kahelinägemine), hägune nägemine;
- tõusnud/kõrvalekaldunud väärtused maksafunktsiooni testides;
- juuste väljalangemine, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), mõtlemishäired (aeglane mõtlemine, võimetus keskenduda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, keha ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*).
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mittejaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihaskõvuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- korduvad soovimatud mõtted või tajud või tung teha midagi üha uuesti ja uuesti (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Keppra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja pudelil "Kõlblik kuni".

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kasutada 7 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Keppra sisaldab

Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

Teised abiained on: naatriumtsitraat, tsitraathappe monohüdraat, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), ammoniumglütsürrisaat, glütserool (E422), vedel maltitool (E965), atsesulfaamkaalium (E950), viinamarja maitseaine, puhastatud vesi.

Kuidas Keppra välja näeb ja pakendi sisu

Keppra 100 mg/ml suukaudne lahus on selge vedelik.

Keppra 300 ml klaaspudel (üle 4-aastastele lastele, noorukitele ja täiskasvanutele) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 10 ml suusüstalt (mille skaala iga vahemik vastab ravimi kogusele 0,25 ml) ja süstla adaptorit.

Keppra 150 ml klaaspudel (imikutele ja väikelastele vanuses 6 kuud...4 aastat) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 3 ml suusüstalt (mille skaala iga vahemik vastab ravimi kogusele 0,1 ml) ja süstla adaptorit.

Keppra 150 ml klaaspudel (imikutele vanuses 1...6 kuud) on pakendatud kartongkarpi, mis sisaldab 1 ml suusüstalt (mille skaala iga vahemik vastab ravimi kogusele 0,05 ml) ja süstla adaptorit.

Müügiloa hoidja

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgia.

Tootja

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Prantsusmaa.

või UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Infoleht on viimati uuendatud {}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Keppra, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

levetiratsetaam

Enne selle ravimi kasutamist endal või oma lapsel, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Keppra kasutamist
3. Kuidas Keppra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Keppra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Keppra ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Keppra't kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levotiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levotiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- täiendava ravimina patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

Keppra infusioonilahuse kontsentraat on alternatiiviks patsientidele, kellele ei ole ajutiselt võimalik manustada suukaudset ravimvormi.

2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Keppra't

Keppra't ei tohi kasutada

- kui olete levotiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Keppra kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohandamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Keppra), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/või enesetapumõtted;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises;
- epilepsia süvenemine
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist.
Väga harvaesineva varase algusega epilepsia (SCN8A mutatsioonidega seotud epilepsia) korral, mis põhjustab mitut tüüpi krambihoogusid ja oskuste kadumist, võite märgata, et krambihood jäävad ravi ajal püsima või süvenevad.

Kui teil Keppra võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- Keppra ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Keppra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi kasutamist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Keppra võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see ravim võib muuta teid uniseks. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Keppra sisaldab naatriumi

Maksimaalne ühekordne annus Keppra kontsentraati sisaldab 2,5 mmol (või 57 mg) naatriumi (0,8 mmol (või 19 mg) naatriumi viaali kohta). Sellega peavad arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieeti vajavad patsiendid.

3. Kuidas Keppra't kasutada

Keppra't manustatakse intravenoosse infusioonina arsti või õe poolt.

Keppra't tuleb manustada kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, iga päev enam-vähem samal ajal.

Intravenoosne ravimvorm on alternatiiviks teie suukaudsele ravile. Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele manustamisele võib toimuda otse, ilma annust tiitrimata. Teie ööpäevane koguanus ja manustamissagedus jäävad samaks.

Täiendav ravi ja monoterapia (alates 16 aasta vanusest)

Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:

Soovitatav igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

Ravi alustamisel Keppra'ga kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile väikseima ööpäevase annuse.

Annus lastele (4...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg:

Soovitatav annus on vahemikus 20 mg/kehakaalu kg kohta kuni 60 mg/kehakaalu kg kohta iga päev.

Manustamisviis ja meetod

Keppra on intravenoosseks manustamiseks.

Soovitatud annus lahustatakse vähemalt 100 ml sobiva lahustiga ja infundeeritakse 15 minuti jooksul.

Arstide ja meditsiiniõdede jaoks on detailsem Keppra manustamisjuhised loigus 6.

Ravi kestus

- Levetiratsetaami intravenoosse manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui üle 4 päeva - andmed puuduvad.

Kui te lõpetate Keppra kasutamise

Kui te katkestate ravi, tuleb Keppra manustamine ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist.

Kui teie arst otsustab ravi ravimiga Keppra katkestada, õpetab ta teid seda tegema järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrge tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada ville ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);

- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroliiis*);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised nähud, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimed, nagu unisus, väsimus ja pearinglus on tavalisemad ravi alguses või annuse suurendamisel. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- ninaneelupõletik;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- anoreksia (isutus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krambid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine;
- enesetapakatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordineerimine/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadumine);
- diploopia (kahelinägemine), hägune nägemine;
- tõusnud/kõrvalekaldunud väärtused maksafunktsiooni testides;
- juuste väljalangemine, ekseem, sügelus;
- lihaskrampid, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), mõtlemishäired (aeglane mõtlemine, võimetus keskenduda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, ja jäsemete kontrollimatud lihastõmblused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);

- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*).
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mittejaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihasjäikuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- korduvad soovimatud mõtted või tajud või tung teha midagi üha uuesti ja uuesti (obsessiiv-kompulsiivne häire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Keppra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil "Kõlblik kuni" ja viaalil "EXP".

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Keppra sisaldab

Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

Teised abiained on: naatriumatsetaat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi.

Kuidas Keppra välja näeb ja pakendi sisu

Keppra infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge, värvusetu vedelik.

Keppra infusioonilahuse kontsentraat: 5 ml viaal, 10 viaali kartongpakendis.

Müügiloa hoidja

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgia.

Tootja

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

või Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Itaalia.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Infoleht on viimati uuendatud {}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised Keppra sihipäraseks manustamiseks on antud lõigus 3.

Üks viaal Keppra kontsentraati sisaldab 500 mg levitiratsetaami (5 ml kontsentraati sisaldusega 100 mg/ml). Tabelis 1 on toodud Keppra kontsentraadi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks koguanuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Keppra kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguanus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ ööpäevas

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kõlblikkusaeg kasutamise ajal: lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2...8°C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Keppra kontsentraat on vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15...25°C.

Lahjendajad:

- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus