

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
250 mg филмирани таблетки са сини, продълговати и с делителна черта от едната страна на таблетката.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
500 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни и с делителна черта от едната страна на таблетката.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
750 mg филмирани таблетки са светлочервени, продълговати и с делителна черта от двете страни на таблетката.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
1000 mg филмирани таблетки са бели, продълговати и с делителна черта от двете страни на таблетката.

Таблетките могат да бъдат разделени на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam ratiopharm е показан за монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam ratiopharm е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 или повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

Препоръчителната доза за монотерапия (от 16 години нагоре) и допълващо лечение е същата като посочената по-долу.

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. Въпреки това, може да се започне с по-ниска начална доза от 250 mg два пъти дневно според преценката на лекаря относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може да се извършват с увеличаване или понижаване от 250 mg или 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 1 месец и повече

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс (CL_{CR}) на пациента в ml/min. CL_{CR} в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това CL_{CR} се адаптира според телесната повърхност (BSA) както следва:

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

Адаптиране на дозата за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Дозировка и честота
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти с терминален стадий на бъбречна недостатъчност, на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽¹⁾ През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

⁽²⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

При деца с бъбречни увреждания дозата леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънсът на леветирацетам е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

CL_{CR} в ml/min/1,73 m² може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times k_s}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

k_s = 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; k_s = 0,55 при деца под 13 години и девойки;
k_s = 0,7 при юноши от мъжки пол

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Дозировка и честота ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg два пъти дневно	10 до 30 mg/kg два пъти дневно

Лека	50-79	7 до 14 mg/kg два пъти дневно	10 до 20 mg/kg два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg два пъти дневно	5 до 15 mg/kg два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg два пъти дневно	5 до 10 mg/kg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност на диализа	-	7 до 14 mg/kg веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0.105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0.15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0.035 to 0.07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, стойностите на креатининовия клирънс може да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, количество в опаковка и количество на активното вещество в дозова единица в зависимост от възрастта, телото и дозата.

Таблетките не са подходящи за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефикасността на Levetiracetam ratiopharm при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени.

Липсват данни.

Юноши (16 и 17 години), които тежат 50 kg или повече, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация с новодиагностицирана епилепсия.

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение при кърмачета и деца на възраст под 6 години.

При деца на 6 години и по-големи Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Началната доза при дете или юноша с тегло 25 kg трябва да е 250 mg два пъти дневно, като с максималната доза е 750 mg два пъти дневно.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за *възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече* при всички показания.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 до под 6 месеца

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата, да се поглъщат с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Дневната доза се прилага като се разделя на две равни части.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидонови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност, като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

Кръвна картина

Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (точка 4.8).

Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеации и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на

антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например се съобщава за липса на ефикасност или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

Наличните данни при деца не са показали повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това, дълготрайните ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводителния потенциал не са известни

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данни от предклинични проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, че допълващото лечение с перорално

приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокатор на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от основните вродени малформации. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с леветирацетам *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата. Затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени дейности като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини, докато не установят, че способността им за това не е повлияна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органични класове и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест и честотата им е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции	

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/ агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/ раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/ промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство* *
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром*	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		

<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Сърдечни нарушения</u>				удължен QT-интервал в електрокардиограмата	
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u>		кашлица			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване		

* Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при пациенти от неапонски произход.

** По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на развитие на obsесивно-компулсивни разстройства (obsessive-compulsive disorders, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. В няколко случая с алопеция е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаи на енцефалопатия обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2 %), възбуда (чести 3,4 %), промени в настроението (чести 2,1 %), емоционална нестабилност (чести 1,7 %), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6 %) и летаргия (обща, 3,9 %) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7 %) и нарушена координация (чести 3,3 %) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет (Leiter-R Attention and Memory), комбиниран скор за изследване на паметта (Memory Screen Composite) в определената в протокола популация. Резултатите свързани с поведенческата и емоционална функция са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ [CBCL – Achenbach въпросник за детско поведение (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist)]. Въпреки това, пациентите приемали леветирацетам по време на продължително, отворено проследяващо проучване не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиридин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания са показали, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично е намалил редуцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била доказана в 3 двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечение до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50 % или по-високо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица, при постоянна доза (12/14 седмици) е бил 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите в групата на леветирацетам и 19,6 % от пациентите в групата на плацебо са имали 50 % или по-високо понижаване на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефикасността е била нивото на отговор (процентът пациенти с ≥ 50 % нпонижение спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи) определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността е обхванал 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите показали отговор са били 43,6 % от в групата на леветирацетам и 19,6 % от пациентите в групата на плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,8 % най-малко в продължение на 1 година.

В плацебо-контролирани клинични проучвания, с експозиция са били 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите в групата на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите в групата на карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

В проучване отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълващата терапия с леветирацетам (36 възрастни пациенти от 69).

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия

Ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия. В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3 % от пациентите в групата на леветирацетам и 23,3 % от пациентите в групата на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите в групата на леветирацетам и 45,2 % от пациентите в групата на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100 %.

Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на прием 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит *ucb L057* не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb L057* е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен от хидроксилирането (1,6 % от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9 % от дозата).

Другите неидентифицирани компоненти са само 0,6 % от дозата.

In vivo не е била установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хора - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3 % от дозата.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66 % и 24 % през първите 48 часа.

Бъбречният клирънс на леветирацетам и *ucb L057* е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация. Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40 % (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в ануричен стадий на бъбречна недостатъчност, полуживотът е бил приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-часова диализна процедура фракционно се отделят 51 % от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50 % поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12-години)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил приблизително с 30 % по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са

показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал. Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания на ембрио-феталното развитие (ЕФР) при плъхове с дози от 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При доза от 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижение на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е бил \geq 1 800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Макрогол 6000,
Колоиден безводен силициев диоксид,
Кросповидон А,
Целулоза на прах,
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E 171), макрогол, талк, син индигокармин алуминиев лак (E 132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E 464), микрокристална целулоза (E 460), макрогол-40-стеарат тип I, титанов диоксид, титаниеводиоксиден анатаз (E 171), жълт железен оксид (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, микрокристална целулоза, макрогол-40-стеарат тип I, титанов диоксид, титаниеводиоксиден анатаз (E 171), жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, микрокристална целулоза, макрогол 40 стеарате тип I, титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминий блистерни опаковки.

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки по 60) или 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 20, 30, 50, 60, 80 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008
EU/1/11/702/009

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015
EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023
EU/1/11/702/024

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки

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

EU/1/11/702/030
EU/1/11/702/031

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2011 г.
Дата на последно подновяване : 28 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 100 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа 1,4 mg метилпарахидроксибензоат (E 218), 0,27 mg пропилпарахидроксибензоат (E 216) и 3,1 mg калий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор
Бистра течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Levetiracetam ratiopharm е показан като монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия.

Levetiracetam ratiopharm е показан като допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първични генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Парциални пристъпи

Препоръчителната доза за монотерапия (от 16 години нагоре) и допълващо лечение е същата като посочената по-долу.

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло 50 kg или повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. С тази доза може да се започне от първия ден на лечението. Въпреки това, може да се започне с по-ниска начална доза от 250 mg два пъти дневно според преценката на лекаря относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дневната доза може да бъде увеличена до 1 500 mg два пъти дневно. Промените в дозата може да се извършват с увеличаване или понижаване от 250 mg или 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици.

Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 1 месец и повече

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация* за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Адаптиране на дозата се препоръчва при пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция (вж. “Бъбречно увреждане” по-долу).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно бъбречната функция.

За възрастни пациенти трябва да се има предвид следващата таблица и дозата да се адаптира съобразно указанията. За да се използва таблицата за дозиране трябва да се изчисли креатининовия клирънс (CL_{CR}) на пациента в ml/min. CL_{CR} в ml/min за възрастни и юноши с телесно тегло 50 kg или повече може да бъде определен от стойностите на серумния креатинин (mg/dl) като се използва следната формула:

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{телесна маса (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

След това CL_{CR} се адаптира според телесната повърхност (BSA) както следва:

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

Адаптиране на дозата за възрастни и юноши с телесно тегло над 50 kg и увредена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Дозировка и честота
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти

функция		дневно
Пациенти с терминален стадий на бъбречна недостатъчност, на диализа ⁽¹⁾	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно ⁽²⁾

⁽¹⁾ През първия ден от лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

⁽²⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

При деца с бъбречни увреждания дозата леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънсът на леветирацетам е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучвания при възрастни с бъбречно увреждане.

CL_{CR} в ml/min/1,73 m² може да бъде определен от изчисляване на серумния креатинин (mg/dl), за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwarz):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times k_s}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}}$$

k_s = 0,45 при кърмачета до 1-годишна възраст; k_s = 0,55 при деца под 13 години и девойки;

k_s = 0,7 при юноши от мъжки пол

Адаптиране на дозата при кърмачета, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg с увредена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Дозировка и честота ⁽¹⁾	
		Кърмачета от 1 до 6 месеца	Кърмачета от 6 до 23 месеца, деца и юноши с телесно тегло под 50 kg
Нормална	≥ 80	7 до 21 mg/kg телесно тегло два пъти дневно	10 до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg телесно тегло два пъти дневно	10 до 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg телесно тегло два пъти дневно	5 до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно	5 до 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност на диализа	-	7 до 14 mg/kg телесно тегло веднъж дневно ^{(2) (4)}	10 до 20 mg/kg телесно тегло веднъж дневно ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор трябва да се използва за дози под 250 mg, за дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg телесно тегло (0,105 ml/kg телесно тегло) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽³⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg телесно тегло (0,15 ml/kg телесно тегло) през първия ден на лечение с леветирацетам.

⁽⁴⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg телесно тегло (0,035 до 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg телесно тегло (0,05 до 0,10 ml/kg).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, стойностите на креатининовия клирънс може да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m² се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, количество в опаковка и количество на активното вещество в дозова единица в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор е предпочитаната лекарствена форма за приложение в тази популация. Освен това, наличните таблетки със съответната концентрация на активното вещество не са подходящи за начално лечение при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти с невъзможност да преглъщат таблетките или за дози под 250 mg. Във всички тези случаи трябва да се използва Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор.

Монотерапия

Безопасността и ефикасността на Levetiracetam ratiopharm при деца и юноши под 16-годишна възраст като монотерапия не са били установени. Липсват данни.

Юноши (16 и 17 години), които тежат 50 kg или повече, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация с новодиагностицирана епилепсия.

Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, деца (2 до 11 години) и юноши (12 до 17 години) с телесно тегло под 50 kg

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да бъде увеличена с 10 mg/kg два пъти дневно на всеки 2 седмици до 30 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата като при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече при всички показания.

Препоръчителна доза при кърмачета на 6 и повече месеца, деца и юноши:

Телесно тегло	Начална доза: 10 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 30 mg/kg телесно два пъти дневно
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) два пъти дневно	180 mg (1,8 ml) два пъти дневно
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) два пъти дневно	300 mg (3 ml) два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) два пъти дневно	450 mg (4,5 ml) два пъти дневно

20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) два пъти дневно	600 mg (6 ml) два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
Над 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1 500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор.

⁽²⁾ Дозата при деца и юноши с телесно тегло над 50 kg е като тази при възрастни.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 месец до под 6 месеца

Началната терапевтична доза е 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се увеличи със 7 mg/kg два пъти дневно на всеки 2 седмици до препоръчителната доза 21 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Промените в дозировката не трябва да надвишават увеличение или понижение с повече от 7 mg/kg телесно тегло два пъти дневно на всеки две седмици. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с телесно тегло над 50 kg е същата както при възрастни.

Кърмачетата трябва да започнат лечението с Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор.

Препоръчвана дозировка при кърмачета на възраст от 1 месец до под 6 месеца:

Телесно тегло	Начална доза: 7 mg/kg телесно два пъти дневно	Максимална доза: 21 mg/kg телесно два пъти дневно
4 kg	28 mg (0,3 ml) два пъти дневно	84 mg (0,85 ml) два пъти дневно
5 kg	35 mg (0,35 ml) два пъти дневно	105 mg (1,05 ml) два пъти дневно
7 kg	49 mg (0,5 ml) два пъти дневно	147 mg (1,5 ml) два пъти дневно

Възможни са три размера на опаковките:

- Бутилки от 300 ml с 10 ml спринцовка за перорални форми (която доставя до 1 000 mg леветирацетам) с деления на всеки 0,25 ml (отговарящи на 25 mg).
Тази опаковка трябва да се предписва на деца на и над 4-годишна възраст, юноши и възрастни.
- Бутилка от 150 ml с 3 ml спринцовка за перорални форми (която доставя до 300 mg леветирацетам) с деления на всеки 0,1 ml (отговарящи на 10 mg).
За да се осигури точност при дозирането, тази опаковка трябва да се предписва на кърмачета и малки деца на възраст от 6 месеца до под 4 години.
- Бутилка от 150 ml с 1 ml спринцовка за перорални форми (която доставя до 100 mg леветирацетам) с деления на всеки 0,05 ml (отговарящи на до 5 mg).
За да се осигури точност при дозирането, тази опаковка трябва да се предписва на кърмачета на възраст 1 месец до под 6 месеца.

Начин на приложение

Разтворът за перорално приложение може да се разрежда в чаша вода или в бебешката бутилка и да се приема със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пирилодинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Приложението на леветирацетам при пациенти с бъбречна недостатъчност може да изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция се препоръчва провеждане на оценка на бъбречната функция, преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност, като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

Кръвна картина

Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (точка 4.8).

Самоубийство

При пациенти на лечение с антиепилептични продукти (включително леветирацетам) са съобщавани случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидни идеи и поведение. Един мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на антиепилептични лекарствени продукти е показал леко повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът за поява на този риск е неизвестен.

Поради това пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци на депресия и/или суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци на депресия и/или суицидни мисли или поведение.

Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например се съобщава за липса на ефикасност или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Наличните данни при деца не са показали повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това, дълготрайните ефекти върху способността за изучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводителния потенциал не са известни

Помощни вещества

Метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат (E216)
Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор съдържа метил парахидроксибензоат (E 128) и пропил парахидроксибензоат (E 126), които могат да са причина за алергични реакции (възможно е да са забавени).

Калий

Този лекарствен продукт съдържа 1,2 mmol (или 46,65 mg) калий на 15 ml. Това трябва да се има предвид от пациенти с понижена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 15 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данни от предклинични проучвания проведени при възрастни са показали, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които приемат до 60 mg/kg телесно тегло дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) е потвърдила, че допълващото лечение с перорално приложен леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат 20 % по-висок клирънс на леветирацетам при деца, които приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на реналната тубулна секреция инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Независимо от това, концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не е оказал влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните показатели (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не са се променили. Леветирацетам 2 000 mg не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не е било променено. Едновременното приложение с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не е повлияло фармакокинетиката на леветирацетам.

Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам.

Храна и алкохол

Степента на абсорбция на леветирацетам не се променя от храната, но скоростта на абсорбцията е била леко забавена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от основните вродени малформации. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с леветирацетам *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността може да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността е било наблюдавано понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижението е било по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). Затова на бременни жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата. Затова кърменето не е препоръчително.

Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

Фертилитет

В проучвания върху животни не са открити данни за влияние върху фертилитета (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени дейности като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини, докато не установят, че способността им за това не е повлияна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговия опит. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Проявените нежелани реакции в клинични проучвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета > 1 месец) или от постмаркетингов опит са изброени по системно-органични класове и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест и честотата им е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Категории на честота</u>				
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>	<u>Много редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингити			инфекции	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения, левкопения	панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свръхчувствителност (включително ангиоедем и	

				анафилаксия)	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност /промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум	обсесивно-компулсивно разстройство* *
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром*	
<u>Нарушения на очите</u>			диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		вертиго			
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица			
<u>Сърдечни нарушения</u>				удължен QT-интервал в електрокардиограмата	
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит	

<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални и чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност , хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване		

* Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение при пациенти от неяпонски произход.

** По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на развитие на обсесивно-компулсивни разстройства (obsessive-compulsive disorders, OCD) при пациенти със съпътстваща анамнеза за OCD или психиатрични разстройства.

Описание на определени нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. В няколко случая с алопеция е било наблюдавано възстановяване след прекратяване употребата на леветирацетам.

При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаи на енцефалопатия обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с пост-маркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2 %), възбуда (чести 3,4 %), промени в настроението (чести 2,1 %), емоционална нестабилност (чести 1,7 %), агресия (чести 8,2 %), необичайно поведение (обща 5,6 %) и летаргия (обща, 3,9 %) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7 %) и нарушена координация (чести 3,3 %) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологично действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет (Leiter-R Attention and Memory), комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите свързани с поведенческата и емоционална функция са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ [CBCL – Achenbach въпросник за детско поведение (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist)]. Въпреки това, пациентите приемали леветирацетам по време на продължително, отворено проследяващо проучване не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране с леветирацетам са били наблюдавани сомнолентност, възбуда, агресия, потиснати нива на съзнанието, респираторна депресия и кома.

Лечение на предозиране

След остро предозиране трябва да се предприемат действия за изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или чрез провокиране на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението на предозиране трябва да бъде симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефикасността на диализната екстракция е 60 % за леветирацетам и 74 % за главния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX14

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетат), химически несвързан със съществуващите активни вещества с антиепилептично действие.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите са показали, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания са показали, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично е намалил редукцията в потока в ГАВА- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучвания леветирацетам е демонстрирал свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам индуцира защита от гърчове в широк диапазон от животински модели с парциални или първично генерализирани припадъци, без да проявява проконвулсивен ефект. Главният метаболит не е активен.

Активността при двете състояния при хора е потвърдила широкия спектър на фармакологичния профил на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, деца и кърмачета на 1 и повече месеца с епилепсия

При възрастни ефикасността на леветирацетам е била доказана в 3 двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечение до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50 % или по-високо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица, при постоянна доза (12/14 седмици) е бил 27,7 %, 31,6 % и

41,3 % при пациенти, които приемат 1 000, 2 000 или 3 000 mg леветирацетам и съответно 12,6 % за пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била доказана в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg телесно тегло /дневно (прием два пъти на ден). 44,6 % от пациентите, които приемат леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо са имали 50 % или по-високо понижение на честотата на парциалните пристъпи за седмица спрямо изходното ниво. При продължително дългосрочно лечение 11,4 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,2 % най-малко в продължение на 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1 месец до 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечение 5 дни. В това проучване на пациентите е била предписвана дневна доза от 20 mg/kg телесно тегло, 25 mg/kg телесно тегло, 40 mg/kg телесно тегло или 50 mg/kg телесно тегло перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е била използвана доза от 20 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 40 mg/kg телесно тегло /дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg телесно тегло/дневно, титрирана до 50 mg/kg телесно тегло/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е била прилагана два пъти дневно.

Първоначалната оценка на ефикасността е била нивото на отговор (процентът пациенти с ≥ 50 % нпонижение спрямо изходното ниво, на дневната честота на парциалните пристъпи) определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността е обхванал 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите показали отговор са били 43,6 % от лекуваните с леветирацетам и 19,6 % от пациентите на плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6 % от пациентите не са получавали пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 7,8 % най-малко в продължение на 1 година.

В плацебо-контролирани клинични проучвания, с експозиция са били 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е била установена в двойно сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациенти на 16-години или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани клонично-тонични пристъпи. Пациентите са били определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg дневно или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg дневно, като продължителността на лечение е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи в продължение на 6 месеца е била достигната при 73,0 % от пациентите на леветирацетам и при 72,8 % от пациентите приемали карбамазепин, като установената абсолютна разлика между двата вида лечение е била 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Повече от половината пациенти не са получавали пристъпи за период от 12 месеца (56,6 % и 58,5 % от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR съответно).

В проучване отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълващата терапия с леветирацетам (36 възрастни пациенти от 69).

Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия

Ефикасността на леветирацетам е била установена в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия. В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден разделена на 2 приема. 58,3 % от пациентите в групата на леветирацетам и 23,3 % от пациентите в групата на плацебо са били с поне 50 % понижение на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6 % от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 21,0 % най-малко в продължение на 1 година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия

Ефикасността на леветирацетам е била доказана в едно 24 седмично двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца с идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с големи припадъци след събуждане). В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg дневно при възрастни или 60 mg/kg при деца, приемана като две отделни дози.

72,2 % от пациентите в групата на леветирацетам и 45,2 % от пациентите в групата на плацебо са били с 50 % или по-голямо понижение на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,7 % от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 6 месеца и 31,5 % не са получавали тонично-клонични пристъпи най-малко в продължение на 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива може да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходим контрол на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при пероралната таблетна форма и 4 часа след прием на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност е близка до 100 %.

Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига след два дни при схема на прием 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%).

Обемът на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24 % от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит *usb* L057 не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е била установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *usb* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са били и два второстепенни метаболита. Единият е бил получен от хидроксилирането (1,6 % от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9 % от дозата).

Другите неидентифицирани компоненти са само 0,6 % от дозата.

In vivo не е била установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro, леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хора - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* и *in vivo* данните за взаимодействия с перорални контрацептиви, дигоксин и варфарин са показали, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

Елиминиране

Плазменният полуживот при възрастни е 7±1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на екскреция е чрез урината за средно 95 % от дозата (приблизително 93 % от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само за 0,3 % от дозата.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66 % и 24 % през първите 48 часа.

Бъбречният клирънс на леветирацетам и *usb* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация. Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40 % (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс, при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в ануричен стадий на бъбречна недостатъчност, полуживотът е бил приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайната 4-часова диализна процедура фракционно се отделят 51 % от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50 % поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (4 до 12 години)

След перорално приложение на еднократна доза (20 mg/kg) при деца (6 до 12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е бил 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло клирънс е бил приблизително с 30 % по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се е абсорбирал бързо. Пикови плазмени концентрации са били наблюдавани 0,5 до 1 час след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване на пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е бил около 5 часа. Привидният телесен клирънс е бил 1,1 ml/min/kg.

Кърмачета и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложение на еднократна доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се е абсорбирал бързо, като пикови плазмени концентрации са били достигнати 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати са показали, че полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а привидният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е било значимо свързано с привидния телесен клирънс (клирънсът се е повишил с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също е имала влияние върху двата параметъра. Този ефект е бил изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е било наблюдавано около 20 % увеличение на привидният телесен клирънс на леветирацетам когато е бил прилаган съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал. Нежелани реакции, които не са били наблюдавани по време на клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и с възможна връзка с клиничната употреба са били чернодробните промени, показващи адаптивния отговор като увеличаване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишени стойности на чернодробните ензими в плазмата.

Не са били наблюдавани нежелани реакции върху мъжката и женската фертилност или репродуктивната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания на ембрио-феталното развитие (ЕФР) при плъхове с дози от 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При доза от 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо понижение на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва увеличение на честотата на малформациите. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 400, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и понижение на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е бил \geq 1 800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не са показали нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метилпарахидроксибензоат (E218)
Пропилпарахидроксибензоат (E216)
Ацесулфам калий (E950)
Аромат на грозде
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Краен продукт: 36 месеца
След първо отваряне: 4 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

300 ml бутилка от кафяво стъкло (тип III) затворена с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща и 10 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полипропилен, полиетилен) и адаптор за спринцовката (полиетилен).

150 ml бутилка от кафяво стъкло (тип III) затворена с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща и 3 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полипропилен, полиетилен) и адаптор за спринцовката (полиетилен)..

150 ml бутилка от кафяво стъкло (тип III) затворена с бяла, защитена от деца запушалка (полипропилен), поставена в картонена кутия, съдържаща и 1 ml градуирана спринцовка за перорални форми (полипропилен, полиетилен) и адаптор за спринцовката (полиетилен).

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2011 г.
Дата на последно подновяване: 28 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външен етикет на обвивката на груповите опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Комбинирана опаковка: 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Вижте външната картонена опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №
Вижте външната картонена опаковка

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Групова картонена опаковка за блистери – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

100 филмирани таблетки

Част от комбинирана опаковка, не може да бъде продавана отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯТ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външен етикет на обвивката на груповите опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки

Групова опаковка: 120 (2 опаковки от 60) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Вижте външната картонена опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №
Вижте външната картонена опаковка

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Групова картонена опаковка за блистери – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

100 филмирани таблетки

Част от комбинирана опаковка, не може да бъде продавана отделно.

60 филмирани таблетки

Част от комбинирана опаковка, не може да бъде продавана отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯТ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
80 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външен етикет на обвивката на груповите опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Вижте външната картонена опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №
Вижте външната картонена опаковка

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Групова картонена опаковка за блистери – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

100 филмирани таблетки

Част от комбинирана опаковка, не може да бъде продавано отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯТ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външен етикет на обвивката на груповите опаковки, обвити в прозрачно фолио - включително Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Вижте външната картонена опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №
Вижте външната картонена опаковка

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Групова картонена а опаковка за блистери – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

100 филмирани таблетки

Част от комбинирана опаковка, не може да бъде продавано отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯТ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на бутилките – 300 ml (спринцовка от 10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За възрастни и деца на 4 и повече години.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от пероралния разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил- и пропилпарахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

300 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

Използвайте спринцовката от 10 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

300 ml 10 ml 4+ години

Да се приема както следва:

[Каре за предписаната доза]

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригиналната опаковка, за да я предпазите от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката – 300 ml (спринцовка от 10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За възрастни и деца на 4 и повече години.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил и пропил парахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

300 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

Използвайте спринцовката от 10 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

300 ml

10 ml

4+ години

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

В случай че не се използва вторична опаковка
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

В случай че не се използва вторична опаковка

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на бутилките – 150 ml (спринцовка от 3 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За деца на възраст от 6 месеца до под 4 години.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от пероралния разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил- и пропилпарахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

150 ml перорален разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

Използвайте спринцовката от 3 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

150 ml

3 ml

6-48 месеца

Да се приема както следва:

[Каре за предписаната доза]

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригиналната опаковка, за да я предпазите от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката – 150 ml (спринцовка от 3 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За деца на възраст от 6 месеца до под 4 години.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил и пропил парахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

150 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

Използвайте спринцовката от 3 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

150 ml

3 ml

6-48 месеца

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

В случай че не се използва вторична опаковка
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

В случай че не се използва вторична опаковка

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на бутилките – 150 ml (спринцовка от 1 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За деца на възраст от 1 месец до под 6 месеца.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от пероралния разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил- и пропилпарахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

150 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение
Използвайте спринцовката от 1 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

150 ml 1 ml 1-6 месеца

Да се приема както следва:

[Каре за предписаната доза]

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригиналната опаковка, за да я предпазите от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката – 150 ml (спринцовка от 1 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор
леветирацетам

За деца на възраст от 1 месец до под 6 месеца.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метил и пропил парахидроксибензоат и калий.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

150 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

Използвайте спринцовката от 1 ml, включена в опаковката.

[Текст за пиктограма]

150 ml

1 ml

1-6 месеца

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да не се използва повече от 4 месеца след първо отваряне на бутилката.

Първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/702/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

В случай че не се използва вторична опаковка
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

В случай че не се използва вторична опаковка

PC:

SN:

NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Levetiracetam ratiopharm 250 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 500 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 750 mg филмирани таблетки
Levetiracetam ratiopharm 1000 mg филмирани таблетки
леветирацетам (levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Levetiracetam ratiopharm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm
3. Как да приемате Levetiracetam ratiopharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam ratiopharm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levetiracetam ratiopharm и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство, което се използва за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam ratiopharm се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е заболяване, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при форма на епилепсия, при която пристъпът първоначално засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп със или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи със или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на един и повече месеца
 - миоклонични пристъпи (кратки, резки потрепвания на мускул или група мускули) при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (форма на епилепсия, за която се приема, че има генетична причина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm

Не приемайте Levetiracetam ratiopharm

- Ако сте алергични към леветирацетам, пирилидонови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam ratiopharm, са имали мисли да се самоанарянт или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Levetiracetam ratiopharm, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Levetiracetam ratiopharm не е показан при деца и юноши под 16 години като самостоятелно лечение (монотерапия).

Други лекарства и Levetiracetam ratiopharm

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете. Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Levetiracetam ratiopharm може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини, докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

3. Как да приемате Levetiracetam ratiopharm

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте предписания брой таблетки точно както Ви е казал Вашия лекар.

Levetiracetam ratiopharm трябва да се приема два пъти дневно, сутрин и вечер в приблизително едно и също време на денонощието.

Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)

- **Дозировка при възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече:**
Препоръчителна доза: между 1 000 и 3 000 mg дневно.
Когато първоначално започнете да приемате Levetiracetam ratiopharm, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска доза**, която трябва да приемате в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.
Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, намалената начална доза е 1 таблетка по 250 mg сутрин и 1 таблетка по 250 mg вечер, като дозата Ви ще се увеличава постепенно, така че след 2 седмици да достигне 1 000 mg на ден.
- **Дозировка при юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или по-малко:**
Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Levetiracetam ratiopharm съобразно теглото и дозировката.

Дозировка при кърмачета (1 месец до 23 месеца) и деца (2 до 11 години) с телесно тегло под 50 kg:

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Levetiracetam ratiopharm според възрастта, телесното тегло и дозата.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор е по-подходяща форма за кърмачета и деца на възраст под 6 години и за деца и юноши (от 6 до 17 години) с тегло под 50 kg и когато таблетките не позволяват точно дозиране.

Начин на приложение:

Поглъщайте таблетките Levetiracetam ratiopharm с достатъчно количество течност (напр. чаша вода). Може да приемате Levetiracetam ratiopharm със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Продължителност на лечението

- Levetiracetam ratiopharm се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam ratiopharm толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар.
- Не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levetiracetam ratiopharm

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam ratiopharm са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели повече таблетки от необходимото. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam ratiopharm

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Levetiracetam ratiopharm

При прекратяване на лечението Levetiracetam ratiopharm трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Levetiracetam ratiopharm, ще Ви обясни как постепенно да спрете приема.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство Levetiracetam ratiopharm може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за прималяване или замайване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипоподобни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS])
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замайване (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия и ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теллото, повишаване на теллото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/ атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- повишение/отклонение в чернодробните функционални показатели;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делииум;
- енцефалопатия (вижте подторчка „Незабавно уведовете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видима в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;

- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неяпонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Levetiracetam ratiopharm

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера, след “Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levetiracetam ratiopharm

Активното съставка е леветирацетам.

Една филмирана таблетка Levetiracetam ratiopharm 250 mg съдържа 250 mg леветирацетам.

Една филмирана таблетка Levetiracetam ratiopharm 500 mg съдържа 500 mg леветирацетам.

Една филмирана таблетка Levetiracetam ratiopharm 750 mg съдържа 750 mg леветирацетам.

Една филмирана таблетка Levetiracetam ratiopharm 1000 mg съдържа 1 000 mg леветирацетам.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката:

макрогол 6000, силициев диоксид колоиден, безводен, кросповидон, целулоза на прах, магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол, талк, син индигокармин алуминиев лак (E132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), макрогол 40 стеарат тип I, анатейс титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), макрогол 40 стеарат тип I, анатейс титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

Хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), макрогол 40 стеарат тип I, титанов диоксид (E171)

Как изглежда Levetiracetam ratiopharm и какво съдържа опаковката

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Филмираните таблетки са сини, продълговати с делителна черта от едната страна на таблетката и се предлагат в опаковки от 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групова опаковка, от 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Филмираните таблетки са жълти, елипсоидни, с делителна черта от едната страна на таблетката и се предлагат в опаковки от 10, 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки от 120 (2 опаковки от 60) или 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Филмираните таблетки са светлочервени, продълговати, с делителна черта от двете страни на таблетката и се предлагат в опаковки от 20, 30, 50, 60, 80 или 100 филмирани таблетки, или групова опаковка от 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

Филмираните таблетки са бели, продълговати, с делителна черта от двете страни и се предлагат в опаковки по 10, 20, 30, 50, 60 или 100 филмирани таблетки, или групова опаковка от 200 (2 опаковки от 100) филмирани таблетки.

Таблетките могат да бъдат разделени на равни половини.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител
Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: +354 5503300

Tel: +421 257267911

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката: {MM /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебстраницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор леветирацетам (levetiracetam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Levetiracetam ratiopharm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm
3. Как да приемате Levetiracetam ratiopharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levetiracetam ratiopharm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levetiracetam ratiopharm и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство, което се използва за лечение на припадъци при епилепсия).

Levetiracetam ratiopharm се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е заболяване, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при форма на епилепсия, при която пристъпът първоначално засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп със или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
 - парциални пристъпи със или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета на един и повече месеца
 - миоклонични пристъпи (кратки, резки потрепвания на мускул или група мускули) при възрастни и юноши на 12 и повече години с ювенилна миоклонична епилепсия
 - първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши на 12 и повече години с идиопатична генерализирана епилепсия (форма на епилепсия, за която се приема, че има генетична причина).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm

Не приемайте Levetiracetam ratiopharm

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиридинови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levetiracetam ratiopharm.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте указанията на Вашия лекар. Той/тя може да прецени дали е необходима корекция на дозата.
- Ако забележите каквото и да е забавяне на растежа или неочаквана поява на признаци на пубертета при Вашето дете, моля обадете се на Вашия лекар.
- Малък брой пациенти, които са лекувани с антиепилептични лекарства като Levetiracetam ratiopharm са имали мисли да се самоанараят или да се самоубият. Ако имате каквито и да е прояви на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обадете се на Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията:
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата.
При много рядка форма на епилепсия с ранно начало (епилепсия, свързана с мутации на SCN8A), която причинява няколко вида пристъпи и загуба на способности, може да забележите, че пристъпите продължават или се влошават по време на лечението Ви.

Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Levetiracetam ratiopharm, незабавно се консултирайте с лекар.

Деца и юноши

- Levetiracetam ratiopharm не е показан при деца и юноши под 16 години като самостоятелно лечение (монотерапия).

Други лекарства и Levetiracetam ratiopharm

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

Шофиране и работа с машини

Levetiracetam ratiopharm може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно да се наблюдава в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини, докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

Levetiracetam ratiopharm съдържа метил парахидроксибензоат, пропилен парахидроксибензоат, калий и натрий.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml перорален разтвор съдържа метил парахидроксибензоат (E218) и пропилен парахидроксибензоат (E216), които може да са причина за алергични реакции, (вероятно забавени). Това лекарство съдържа 1,2 mmol (или 46,65 mg) калий в 15 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 15 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Levetiracetam ratiopharm

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Levetiracetam ratiopharm трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, приблизително по едно и също време всеки ден.

Приемайте пероралния разтвор, като следвате инструкциите на Вашия лекар.

Монотерапия (от 16-годишна възраст)

Възрастни (≥18 години) и юноши (на 16 и повече години):

Отмерете подходящата доза със спринцовката от 10 ml, включена в опаковката за пациенти на възраст 4 години и повече.

Препоръчителна доза: Levetiracetam ratiopharm се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 5 ml (500 mg) и 15 ml (1 500 mg).

Когато за първи път започнете да приемате Levetiracetam ratiopharm, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска доза** в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.

Допълващо лечение

Дозировка при възрастни и юноши (12-17 години):

Отмерете подходящата доза със спринцовката от 10 ml, включена в опаковката за пациенти на възраст над 4 години.

Препоръчителна доза: Levetiracetam ratiopharm се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 5 ml (500 mg) и 15 ml (1 500 mg).

Дозировка при деца на възраст 6 месеца и повече:

Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Levetiracetam ratiopharm според възрастта, теглото и дозата.

При деца на възраст от 6 месеца до 4 години отмерете подходящата доза със спринцовката от 3 ml, включена в опаковката.

При деца на възраст над 4 години отмерете подходящата доза със спринцовката 10 ml, включена в опаковката.

Препоръчителна доза: Levetiracetam ratiopharm се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 0,1 ml (10 mg) и 0,3 ml (30 mg) на kg телесно тегло на детето. (вижте таблицата по-долу за примери за дозиране).

Дозировка при деца на възраст над 6 месеца

Тегло	Начална доза: 0,1 ml/kg два пъти дневно	Максимална доза: 0,3 ml/kg два пъти дневно
6 kg	0,6 ml два пъти дневно	1,8 ml два пъти дневно
8 kg	0,8 ml два пъти дневно	2,4 ml два пъти дневно
10 kg	1 ml два пъти дневно	3 ml два пъти дневно
15 kg	1,5 ml два пъти дневно	4,5 ml два пъти дневно

20 kg	2 ml два пъти дневно	6 ml два пъти дневно
25 kg	2,5 ml два пъти дневно	7,5 ml два пъти дневно
От 50 kg нагоре	5 ml два пъти дневно	15 ml два пъти дневно

Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):

За кърмачета на възраст 1 месец до под 6 месеца отмерете подходящата доза с помощта на спринцовката от **1 ml**, включена в опаковката.

Препоръчителна доза: Levetiracetam ratiopharm се приема два пъти дневно, като две равни дози, като всяка отделна доза се отмерва между 0,07 ml (7 mg) и 0,21 ml (21 mg) на kg телесно тегло на кърмачето. (вижте таблицата по-долу за примери за дозиране).

Дозировка при кърмачета (1 месец до под 6 месеца):

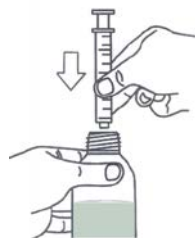
Тегло	Начална доза: 0,07 ml/kg два пъти дневно	Максимална доза: 0,21 ml/kg два пъти дневно
4 kg	0,3 ml два пъти дневно	0,85 ml два пъти дневно
5 kg	0,35 ml два пъти дневно	1,05 ml два пъти дневно
6 kg	0,45 ml два пъти дневно	1,25 ml два пъти дневно
7 kg	0,5 ml два пъти дневно	1,5 ml два пъти дневно

Начин на приложение:

След отмерване на точната доза с подходяща спринцовка, Levetiracetam ratiopharm перорален разтвор може да се разрежда в чаша вода или в бебешката бутилка. Може да приемате Levetiracetam ratiopharm със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

Инструкции за употреба:

- Отворете бутилката: натиснете капачката и я завъртете в посока обратна на часовниковата стрелка.
- Вземете спринцовката и я поставете в отвора на бутилката. За тази цел буталото трябва да бъде изцяло в спринцовката. (фигура ①)



①

- Уверете се, че бутилката и спринцовката са добре закрепени. След това обърнете бутилката и спринцовката с дъното нагоре (фигура ②).



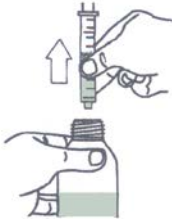
②

- Напълнете спринцовката с течност като издърпате буталото до определената марка, отговаряща на количеството в милилитри (ml) предписано от Вашия лекар.
- Можете да отчетете съответстващото количество в милилитри с началото на по-плътната част на буталото на фигура ③).



③

- При поява на мехури избутайте буталото и напълнете отново спринцовката, но по-бавно.
- Отстранете бутилката и поставете напълнената спринцовка в изходна позиция.
- Отстранете напълнената спринцовка от бутилката (фигура ④).



④

- Изпразните съдържанието на спринцовката в чаша вода като натискате буталото на спринцовката (фигура ⑤).



⑤

- След всяка употреба затваряйте бутилката чрез завъртане на капачката на винт.
- Изпийте цялото съдържание на чашата.
- След това измийте спринцовката с чиста вода, като я напълните и изпразните неколкократно.

Продължителност на лечението

- Levetiracetam ratiopharm се използва като хронично лечение. Вие трябва да продължите лечението с Levetiracetam ratiopharm толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашия лекар.
- Не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар, тъй като това може да учести пристъпите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levetiracetam ratiopharm

Възможните нежелани реакции при предозиране с Levetiracetam ratiopharm са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели по-голямо количество от необходимото Levetiracetam ratiopharm. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

Ако сте пропуснали да приемете Levetiracetam ratiopharm

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Levetiracetam ratiopharm

При прекратяване на лечението Levetiracetam ratiopharm трябва да се прекратява постепенно, с цел да се избегне учестване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Levetiracetam ratiopharm, ще Ви обясни как постепенно да спрете приема.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:

- слабост, чувство за примаяване или замайване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипоподобни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS])
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ белене на кожата на повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции като сънливост, умора и замаяност може да се срещат по-често. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замайване (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия и ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);

- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теглото, повишаване на теглото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- повишение/отклонение в чернодробните функционални показатели;
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подторчка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видима в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща белене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, обърканост, понижено ниво на съзнание (може да са признаци на нарушение, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- повтарящи се нежелани мисли или усещания, или импулс да правите нещо отново и отново (обсесивно-компулсивно разстройство).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Levetiracetam ratiopharm

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство по-дълго от 4 месеца след първото отваряне на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levetiracetam ratiopharm

Активното съставка е леветирацетам. Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Другите съставки са: метил парахидроксибензоат (E218), пропил парахидроксибензоат (E216), монохидрат на лимонената киселина, натриев хидроксид, пречистена вода, ацесулфан калий (E 950), аромат на грозде.

Как изглежда Levetiracetam ratiopharm и какво съдържа опаковката

Levetiracetam ratiopharm перорален разтвор е бистра течност.

Съгласената бутилка от 300 ml Levetiracetam ratiopharm перорален разтвор (за деца на възраст на и над 4, юноши и възрастни) е в картонена кутия, съдържаща 10 ml спринцовка за перорални форми (с деления на всеки 0,25 ml) и адаптор за спринцовката.

Съгласената бутилка от 150 ml Levetiracetam ratiopharm перорален разтвор (за кърмачета на възраст на и над 6 месеца и деца на възраст 2 до 4 години) е в картонена кутия, съдържаща 3 ml спринцовка за перорални форми (с деления на всеки 0,1 ml) и адаптор за спринцовката.

Съгласената бутилка от 150 ml Levetiracetam ratiopharm перорален разтвор (за кърмачета на възраст 1 месец до под 6 месеца) е в картонена кутия, съдържаща 1 ml спринцовка за перорални форми (с деления на всеки 0,05 ml) и адаптор за спринцовката.

Притежател на разрешението за употреба

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Германия

Email: info@ratiopharm.de

Производител

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката: {MM /TTTT}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебстраницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>