

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 1,50 mg methylparaben (E218), 0,15 mg propylparaben (E216), 290 mg roztoku maltitolu (E965), 3,26 mg propylenglykol (E1520) a 0,25 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý, slabě žlutohnědý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam Actavis Group je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Actavis Group je indikován jako přídatná terapie

- při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- při léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Parciální záchvaty*

Doporučená dávka pro monoterapii (od 16 let) a přídatnou léčbu je stejná, jak je uvedeno níže.

##### *Všechny indikace*

*Dospělí (≥ 18 let) a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo více*

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávce. Úprava dávky v závislosti na tělesné hmotnosti je uvedena v bodě *Pediatrická populace*.

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Levetiracetam Actavis Group, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka by se měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz „Porucha funkce ledvin“ níže) se doporučuje dávku upravit.

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg a více lze hodnotu CLcr v ml/min zjistit z hladiny kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následující rovnice:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

CLcr se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA):

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

Úprava dávky u dospělých a dospívajících pacientů s tělesnou hmotností nad 50 kg s poruchou renálních funkcí:

| Stupeň                                                                 | Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dávka a frekvence podávání                 |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Normální                                                               | ≥ 80                                               | 500 - 1 500 mg dvakrát denně               |
| Lehký                                                                  | 50-79                                              | 500 - 1 000 mg dvakrát denně               |
| Středně těžký                                                          | 30-49                                              | 250 - 750 mg dvakrát denně                 |
| Těžký                                                                  | < 30                                               | 250 - 500 mg dvakrát denně                 |
| Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin <sup>(1)</sup> | -                                                  | 500 - 1 000 mg jednou denně <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250-500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávku levetiracetamu podle renálních funkcí, protože clearance levetiracetamu závisí na renálních funkcích. Toto doporučení je založeno na studii s dospělými s poruchou funkce ledvin.

CLcr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times \text{ks}}{\text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

Ks=0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku; ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce.

Úprava dávkování pro kojence, děti a dospívající pacienty s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

| Stupeň                                                   | Clearance kreatininu (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>                        |                                                                           |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |                                                    | Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců                                | Kojenci 6 až 23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou hmotností pod 50 kg |
| Normální                                                 | ≥ 80                                               | 7 - 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) dvakrát denně                   | 10 - 30 mg/kg (0,10 – 0,30 ml/kg) dvakrát denně                           |
| Mírný                                                    | 50-79                                              | 7 - 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) dvakrát denně                   | 10 - 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) dvakrát denně                           |
| Středně těžký                                            | 30-49                                              | 3,5 - 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) dvakrát denně             | 5 - 15 mg/kg (0,05 – 0,15 ml/kg) dvakrát denně                            |
| Těžký                                                    | < 30                                               | 3,5 - 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) dvakrát denně                 | 5 - 10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg) dvakrát denně                            |
| Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin | --                                                 | 7 - 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) jednou denně <sup>(2) (4)</sup> | 10 - 20 mg/kg (0,10 – 0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3) (5)</sup>         |

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Levetiracetam Actavis Group se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

<sup>(2)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 3,5-7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05 – 0,10 ml/kg).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí není třeba dávku nijak upravovat. U nemocných s těžkou poruchou jaterních funkcí může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat renální nedostatečnost. Proto se při hodnotě clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

## Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávce.

Perorální roztok je preferovaná léková forma pro použití u kojenců a dětí ve věku do 6 let. Navíc dávka dostupných sil tablet není vhodná pro děti s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, tablety nejsou vhodné pro pacienty s problémy s polykáním tablet nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech případech výše se používá přípravek Levetiracetam perorální roztok.

### *Monoterapie*

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu u dětí a dospívajících do 16 let nebyly u monoterapie ještě stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

*Dospívající (ve věku 16 a 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo více s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní s nově diagnostikovanou epilepsií.*

Viz výše uvedený bod týkající se *dospělých (≥ 18 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více.*

*Přídavná terapie pro kojence ve věku 6 - 23 měsíců, děti (2 - 11 let) a dospívající (12 - 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg*

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny až na 30 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky nemá překročit zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny. Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka.

Dávka u dětí s tělesnou hmotností 50 kg a vyšší je ve všech indikacích stejná jako u dospělých.

Viz výše uvedený bod týkající se všech indikací u *dospělých (≥ 18 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více.*

Doporučená dávka pro kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

| Tělesná hmotnost        | Počáteční dávka:<br>10 mg/kg dvakrát denně | Maximální dávka:<br>30 mg/kg dvakrát denně |
|-------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>     | 60 mg (0,6 ml) dvakrát denně               | 180 mg (1,8 ml) dvakrát denně              |
| 10 kg <sup>(1)</sup>    | 100 mg (1 ml) dvakrát denně                | 300 mg (3 ml) dvakrát denně                |
| 15 kg <sup>(1)</sup>    | 150 mg (1,5 ml) dvakrát denně              | 450 mg (4,5 ml) dvakrát denně              |
| 20 kg <sup>(1)</sup>    | 200 mg (2 ml) dvakrát denně                | 600 mg (6 ml) dvakrát denně                |
| 25 kg                   | 250 mg dvakrát denně                       | 750 mg dvakrát denně                       |
| od 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg dvakrát denně                       | 1 500 mg dvakrát denně                     |

<sup>(1)</sup> U dětí s tělesnou hmotností 25 kg nebo méně by měla být léčba zahájena perorálním roztokem Levetiracetam Actavis Group 100mg/ml.

<sup>(2)</sup> Dávka u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg a vyšší je stejná jako u dospělých.

*Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců*

Úvodní terapeutická dávka je 7 mg/kg dvakrát denně.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti může být dávka zvýšena o 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny až na doporučenou dávku 21 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky nemá překročit zvýšení či snížení o 7mg/kg dvakrát denně každé dva týdny.

Má být použita nejnižší účinná dávka.

U kojenců by měla být léčba zahájena perorálním roztokem Levetiracetam Actavis Group 100mg/ml.

Doporučené dávkování u kojenců od od 1 měsíce do méně než 6 měsíců:

| Tělesná hmotnost | Počáteční dávka:<br>7 mg/kg dvakrát denně | Maximální dávka:<br>21 mg/kg dvakrát denně |
|------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 4 kg             | 28 mg (0,3 ml) dvakrát denně              | 84 mg (0,85 ml) dvakrát denně              |
| 5 kg             | 35 mg (0,35 ml) dvakrát denně             | 105 mg (1,05 ml) dvakrát denně             |
| 7 kg             | 49 mg (0,5 ml) dvakrát denně              | 147 mg (1,5 ml) dvakrát denně              |

K dispozici jsou tři druhy balení:

- 300 ml lahvička s 10 ml ústní dávkovací stříkačkou (obsahující do 1 000 mg levetiracetamu) kalibrovaná po 0,25 ml (odpovídá 25 mg). Toto balení by mělo být předepisováno dětem ve věku 4 roky a více, mladistvým a dospělým.
- 300 ml lahvička s 3 ml ústní dávkovací stříkačkou (obsahující do 300 mg levetiracetamu) kalibrovaná po 0,1 ml (odpovídá 10 mg). Aby byla zaručená přesnost dávky, mělo by být toto balení předepisováno dětem kojencům a dětem od 6 měsíců do méně než 4 let věku.
- 300 ml lahvička s 1 ml ústní dávkovací stříkačkou (obsahující do 100 mg levetiracetamu) kalibrovanou po 0,05ml (odpovídá 5 mg). Aby byla zaručena přesnost dávky, mělo by být toto balení předepisováno kojencům ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců.

#### Způsob podání

Perorální roztok se může ředit ve sklenici vody nebo v kojenecké lahvi a může být užíván s jídlem nebo nezávisle na jídle. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést zhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením funkce ledvin, ke kterému došlo v časovém rozmezí od několika dní do několika měsíců.

#### Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

## Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Z tohoto důvodu by u pacientů měly být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) by mělo být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/nebo sebevražedných představ či chování.

## Abnormální a agresivní chování

Levetiracetam může vyvolat psychotické symptomy a poruchy chování včetně podrážděnosti a agresivity. U pacientů léčených levetiracetamem je třeba sledovat rozvoj psychiatrických příznaků naznačujících důležité změny nálady a/nebo osobnosti. V případě zpozorování takového chování se má zvážit úprava nebo postupné vysazení léčby. Pokyny pro případ vysazení jsou uvedeny v bodě 4.2.

## Zhoršení záchvatů

Stejně jako jiné typy antiepileptik, i levetiracetam může vzácně zvyšovat četnost nebo závažnost záchvatů. Tento paradoxní účinek byl většinou hlášen během prvního měsíce po zahájení léčby levetiracetamem nebo po zvýšení dávky a po ukončení léčby nebo snížení dávky opět odezněl. Pacientům má být doporučeno, aby se v případě zhoršení epilepsie okamžitě obrátili na svého lékaře. U pacientů s epilepsií spojenou s mutacemi alfa podjednotky 8 napěťově řízeného sodíkového kanálu (SCN8A) byla hlášena například nedostatečná účinnost nebo zhoršení záchvatů.

## Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

Během sledování po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vzácné případy prodloužení intervalu QT na EKG. Při léčbě pacientů s prodlouženým intervalem QTc, dále u pacientů současně užívajících léky ovlivňující interval QTc nebo u pacientů s relevantním již existujícím onemocněním srdce nebo poruchou elektrolytů je třeba užívat levetiracetam s opatrností.

## Pediatrická populace

Dostupné údaje u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý účinek u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost zatím není znám.

## Pomocné látky

### Methylparaben (E218) a propylparaben (E216)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou způsobit alergickou reakci (pravděpodobně opožděnou).

### Roztok maltitolu

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok obsahuje roztok maltitolu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

### Propylenglykol (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok obsahuje 3,26 mg propylenglykolu (E1520) v jednom mililitru.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Antiepileptika

Data z premarketingových klinických studií provedených u dospělých ukazují, že levetiracetam neovlivňuje sérové koncentrace již podávaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňují farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých, není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4-17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. I když údaje naznačují, že antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %, dávku není třeba upravovat.

### Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Koncentrace uvedeného metabolitu však zůstává nízká.

### Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení (prodloužení) doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi by měly být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

### Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

### Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být



upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (AE) může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

### Těhotenství

Velké množství dat z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1 800 žen, z toho u více než 1 500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko velkých vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii levetiracetamem jsou jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však nenaznačují zvýšené riziko poruch nebo zpoždění neurologického vývoje. Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku. Fyziologické změny během gravidity mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám.

### Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje. Pokud však je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

### Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, potenciální riziko u člověka není známo.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Levetiracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat ospalost nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, a to zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost při provádění náročnějších aktivit, např. řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Nežádoucí účinky jsou řazeny za sebou podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

| MedDRA TOS                                 | Frekvence                |                                                                          |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                    |
|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                            | Velmi časté              | Časté                                                                    | Méně časté                                                                                                                                                                     | Vzácné                                                                                                                            | Velmi vzácné                       |
| <u>Infekce a infestace</u>                 | nazofaryngitida          |                                                                          |                                                                                                                                                                                | infekce                                                                                                                           |                                    |
| <u>Poruchy krve a lymfatického systému</u> |                          |                                                                          | trombocytopenie<br>leukopenie                                                                                                                                                  | pancytopenie,<br>neutropenie,<br>agranulocytóza                                                                                   |                                    |
| <u>Poruchy imunitního systému</u>          |                          |                                                                          |                                                                                                                                                                                | léková kožní reakce s<br>eozinofilii a<br>systémovými příznaky<br>(DRESS),<br>hypersenzitivita<br>(včetně angioedému a anafylaxe) |                                    |
| <u>Poruchy metabolismu a výživy</u>        |                          | anorexie                                                                 | snížení tělesné hmotnosti,<br>zvýšení tělesné hmotnosti                                                                                                                        | hyponatremie                                                                                                                      |                                    |
| <u>Psychiatrické poruchy</u>               |                          | deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost | sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvná nálada, agitace | dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium                                                              | obsedantně - kompulzivní porucha** |
| <u>Poruchy nervového systému</u>           | somnolence, bolest hlavy | konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes                     | amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti                                                                                             | choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*            |                                    |
| <u>Poruchy oka</u>                         |                          |                                                                          | diplopie, rozostřené vidění                                                                                                                                                    |                                                                                                                                   |                                    |
| <u>Poruchy ucha a labyrintu</u>            |                          | vertigo                                                                  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                    |
| Srdeční poruchy                            |                          |                                                                          |                                                                                                                                                                                | prodloužený interval QT na                                                                                                        |                                    |

| MedDRA TOS                                                  | Frekvence   |                                                      |                                               |                                                                                |              |
|-------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                             | Velmi časté | Časté                                                | Méně časté                                    | Vzácné                                                                         | Velmi vzácné |
|                                                             |             |                                                      |                                               | elektrokardiogramu                                                             |              |
| <u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>           |             | kašel                                                |                                               |                                                                                |              |
| <u>Gastrointestinální poruchy</u>                           |             | bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea, |                                               | pankreatitida                                                                  |              |
| <u>Poruchy jater a žlučových cest</u>                       |             |                                                      | abnormální výsledky jaterních funkčních testů | jaterní selhání hepatitida                                                     |              |
| <u>Poruchy ledvin a močových cest</u>                       |             |                                                      |                                               | akutní selhání ledvin                                                          |              |
| <u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>                        |             | vyrážka                                              | alopecie, ekzém, pruritus                     | toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém |              |
| <u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u> |             |                                                      | svalová slabost, myalgie                      | rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*                       |              |
| <u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>            |             | astenie/únava                                        |                                               |                                                                                |              |
| <u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>           |             |                                                      | poranění                                      |                                                                                |              |

\*Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

\*\* V postmarketingovém sledování byly pozorovány velmi vzácné případy rozvoje obsedantně-kompulzivních poruch (OCD) u pacientů s OCD nebo psychickými poruchami v předchozí anamnéze.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu. Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

Případy encefalopatie se obvykle objevovaly na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

#### Pediatrická populace

U pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo celkem 190 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. Šedesát z těchto pacientů bylo

léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

Navíc 101 kojenců ve věku pod 12 měsíců bylo léčeno v poregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika pro kojení s epilepsií mladší než 12 měsíců.

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je obecně podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích byly konzistentní s bezpečnostním profilem levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a dospívajících ve věku 4-16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2%), agitace (časté, 3,4%), výkyvy nálady (časté, 2,1%), citová labilita (časté, 1,7%), agresivita (časté, 8,2%), abnormální chování (časté, 5,6%) a letargie (časté, 3,9%) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu. U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi časté, 11,7%) poruchy koordinace (časté, 3,3%) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4-16letých dětí s parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam neodlišoval (nebyl inferiorní) od placeba s ohledem na změnu od výchozího stavu ve složeném skóre k hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítko agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Při předávkování levetiracetamem byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

### Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX14.

Léčivá látka, levetiracetam, je pyrrolidonový derivát (S-enantiomer  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů.

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $\text{Ca}^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a betakarboliny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potenci k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

#### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní. U člověka potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií:*

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

#### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrované studii, do které bylo zařazeno 198 pacientů s trváním léčby 14 týdnů. V této studii byl levetiracetam užíván ve fixní dávce 60 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek. 44,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50% a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 11,4% pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2% pacientů bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

U dětí (ve věku 1 měsíc až 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondérů, tj. procento pacientů s  $\geq 50\%$  poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů léčených placebem bylo považováno za respondéry. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6% pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8% bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

35 kojenců ve věku pod 1 rok s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 pacientů bylo ve věku  $< 6$  měsíců.

*Monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.*

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojité zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi.

Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0% pacientů s levetiracetamem a 72,8% pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2% (95 % CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6% a 58,5% pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být vysazena souběžná antiepileptická léčba u části pacientů, kteří odpověděli na přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

*Přídatná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.*

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií.

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50%. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

*Přídatná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.*

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení).

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

72,2% pacientů léčených levetiracetamem a 45,2% pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50% a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 47,4% pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5% pacientů bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

### Dospělí a dospívající

#### Vstřebávání

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací ( $C_{max}$ ) ve výši 31  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

#### Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou na bílkoviny krevní plazmy (<10%). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

#### Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P450 nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly zjištěny i dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového jádra (1,6% dávky) a druhý otevřením pyrrolidonového kruhu (0,9% dávky). Další neidentifikované složky představovaly pouze 0,6% dávky.

*In vivo* nebyla zjištěna žádná enantiomerová interkonverze u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu.

*In vitro* bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P450 u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Leveteracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SUL1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakci s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce přípravku Levetiracetam Actavis Group s jinými látkami, nebo naopak, nepravděpodobná.

### Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl  $7 \pm 1$  hodin a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakované aplikaci. Průměrná celková systémová clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo průměrně 95% dávky (přibližně 93% dávky se vyloučilo do 48 hodin). Stolicí se vyloučilo pouze 0,3% dávky.

Kumulativní vylučování levetiracetamu močí během prvních 48 hodin dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

Renální clearance levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg, pro ucb L057 4,2 ml/min/kg, což ukazuje, že levetiracetam se vylučuje glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpčí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí. Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

### Starší pacienti

U starších pacientů je eliminační poločas prodloužený přibližně o 40% (10 až 11 hodin). To souvisí se snížením renálních funkcí u této populace (viz bod 4.2).

### Porucha funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku přípravku Levetiracetam Actavis Group podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním selháním byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodin.

Frakční vylučování levetiracetamu během typické 4hodinové dialýzy činilo 51%.

### Porucha funkce jater

U jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců s těžkou poruchou funkce jater byla clearance levetiracetamu snížena o více než 50% v důsledku současné poruchy renální funkce (viz bod 4.2).

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

Po perorálním podání jedné dávky (20 mg/kg) dětem s epilepsií (6-12 let) byl poločas levetiracetamu 6,0 hodin. Zdánlivá systémová clearance byla přibližně o 30% vyšší než u dospělých s epilepsií.

Po podání opakovaných dávek (20-60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4-12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo 0,5 až 1,0 hodinu po podání. Bylo pozorováno lineární a dávce úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

#### *Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)*

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována



přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny), a že zdánlivá clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, které indukují tvorbu enzymů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenního potenciálu nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myši, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, byly jatrní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic u rodičů a první generace potomků.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV studie) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti, spojenému s hraničním nárůstem počtu kostních variant enších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani ke zvýšení výskytu malformací. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla 3 600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kostními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla  $\geq$  1 800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj mláďat F1 až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citronové  
Methylparaben (E218)

Propylparaben (E216)  
Amonium glycyrrhizát  
Glycerin  
Glycerol (E422)  
Roztok maltitolu (E965)  
Draselná sůl acesulfamu (E950)  
Aroma vinných hroznů (obsahuje propylenglykol)  
Čištěná voda.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3roky.  
Po prvním otevření 7 měsíce.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

300 ml lahvička z tmavého skla (typ III) s bílým uzávěrem zabezpečeným proti otevření dětmi (polypropylén) v papírové krabičce obsahující též 10 ml kalibrovanou ústní dávkovací stříkačku (polypropylén, polyetylén).

300 ml lahvička z tmavého skla (typ III) s bílým uzávěrem zabezpečeným proti otevření dětmi (polypropylén) v papírové krabičce obsahující též 3 ml kalibrovanou ústní dávkovací stříkačku (polypropylén, polyetylén) a adaptér na dávkovací stříkačku.

300 ml lahvička z tmavého skla (typ III) s bílým uzávěrem zabezpečeným proti otevření dětmi (polypropylén) v papírové krabičce obsahující též 1 ml kalibrovanou ústní dávkovací stříkačku (polypropylén, polyetylén) a adaptér na dávkovací stříkačku.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/738/001

EU/1/11/738/002

EU/1/11/738/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2011

Datum posledního prodloužení: 8.srpna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{MM/YYYY}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Balkanpharma – Troyan AD  
1 Krayrechna Str.  
BG-5600 Troyan  
Bulharsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Krabička na lahvičku 300ml s 1 ml ústní dávkovací stříkačkou**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro děti od 1 měsíce do méně než 6 měsíců.

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520). Pro další informace čtěte příbalový leták.

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku s 1ml perorální dávkovací stříkačkou a adaptérem.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 1 ml perorální dávkovací stříkačku a adaptér, které jsou součástí balení.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/738/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Etiketa na lahvičku 300ml s 1 ml ústní dávkovací stříkačkou**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro děti od 1 měsíce do méně než 6 měsíců.

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520).

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 1 ml perorální dávkovací stříkačku a adaptér, které jsou součástí balení.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

Actavis logo

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b> |
|------------------------------------|

EU/1/11/738/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Krabička na lahvičku 300ml s 3 ml ústní dávkovací stříkačkou**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro děti od 6 měsíců do méně než 4 let.

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520). Pro další informace čtěte příbalový leták.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku s 3ml perorální dávkovací stříkačkou a adaptérem.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 3 ml perorální dávkovací stříkačku a adaptér, které jsou součástí balení.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/738/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Etiketa na lahvičku 300ml s 3 ml ústní dávkovací stříkačkou**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro děti od 6 měsíců do méně než 4 let.

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520).

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 3 ml perorální dávkovací stříkačku a adaptér, které jsou součástí balení.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

Actavis logo

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b> |
|------------------------------------|

EU/1/11/738/003

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička na lahvičku 300ml s 10 ml ústní dávkovací stříkačkou****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro dospělé a děti od 4 let a starší.

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520). Pro další informace čtěte příbalový leták.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku s 10 ml perorální dávkovací stříkačkou.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 10 ml perorální dávkovací stříkačku, která je součástí balení.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/738/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Etiketa na lahvičku 300ml s 10 ml ústní dávkovací stříkačkou**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok  
levetiracetamum  
Pro dospělé a děti od 4 let a starší.

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg..

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218, maltitol roztok (E965) a propylenglykol (E1520).

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

300 ml perorálního roztoku.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte 10 ml perorální dávkovací stříkačku, která je součástí balení.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP  
Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis logo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/738/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**  
**Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok**  
levetiracetamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Levetiracetam Actavis Group a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam Actavis Group užívat
3. Jak se přípravek Levetiracetam Actavis Group užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levetiracetam Actavis Group uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Levetiracetam Actavis Group a k čemu se používá**

Levetiracetam je antiepileptikum (lék používaný k léčbě epileptických záchvatů).

Přípravek Levetiracetam Actavis Group se používá:

- samostatně u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií při léčbě určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- jako přídatná léčba společně s jiným léky proti epilepsii k léčbě:
  - parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce věku
  - myoklonických záchvatů (krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
  - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek přípravek Levetiracetam Actavis Group užívat**

**Neužívejte přípravek Levetiracetam Actavis Group:**

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam, deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Levetiracetam Actavis Group se poraďte se svým lékařem

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže zpozorujete jakékoli zpomalení nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.

- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je levetiracetam, se vyskytly myšlenky na sebeopoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.
- Pokud se u vás, nebo u někoho z vaší rodiny již vyskytl nepravidelný srdeční rytmus (viditelný na elektrokardiogramu), nebo pokud máte onemocnění a/nebo podstupujete léčbu, kvůli kterým jste náchylní k nepravidelnosti srdečního rytmu nebo nerovnováze solí.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud některé z následujících nežádoucích účinků začnou být závažné nebo přetrvávají déle než několik dní:

- abnormální myšlenky, pocit podrážděnosti nebo agresivnější reakce než obvykle, nebo pokud si Vy nebo Vaše rodina a přátelé všimnete důležitých změn nálad nebo chování.
- Zhoršení epilepsie  
Vzácně se mohou záchvaty zhoršit nebo k nim může docházet častěji, zejména během prvního měsíce po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky.  
U velmi vzácné formy epilepsie s časným nástupem (epilepsie spojené s mutacemi SCN8A), která způsobuje více typů záchvatů a ztrátu dovedností, můžete zaznamenat, že záchvaty během léčby zůstávají přítomny nebo se zhoršují.

Pokud se během užívání přípravku Levetiracetam Actavis Group projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře

### **Děti a dospívající**

Přípravek Levetiracetam Actavis Group není určen k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně).

### **Další léčivé přípravky a přípravek Levetiracetam Actavis Group**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný.

Neukončujte léčbu bez rady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Levetiracetam Actavis Group může narušit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není ovlivněna.

### **Levetiracetam Actavis Group obsahuje methylparaben, propylparaben, maltitol, propylenglykol a sodík.**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml perorální roztok obsahuje methylparaben(E218) a propylparaben (E216), které mohou způsobit alergickou reakci (pravděpodobně opožděnou).

Levetiracetam Actavis Group též obsahuje roztok maltitolu. Pokud Vám lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, poraďte se s ním dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Levetiracetam Actavis Group perorální roztok obsahuje propylenglykol (E1520). Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento lék, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Levetiracetam Actavis Group užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Levetiracetam Actavis Group se musí užívat 2x denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Užívejte perorální roztok podle pokynů lékaře.

#### **Monoterapie (od 16 let)**

##### **Dospělí (≥ 18 let) a dospívající od 16 let:**

Příslušnou dávku odměřte pomocí 10ml injekční stříkačky, která je součástí balení pro pacienty ve věku od 4 let.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam Actavis Group se užívá dvakrát denně, ve dvou stejných dávkách, přičemž jednotlivé dávky se pohybují mezi 5 ml (500 mg) a 15 ml (1 500 mg).

Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Levetiracetam Actavis Group, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním nejvyšší denní dávky.

#### **Přídavná léčba**

##### **Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let):**

Příslušnou dávku odměřte pomocí 10ml injekční stříkačky, která je součástí balení pro pacienty ve věku od 4 let.

Obvyklá dávka: Přípravek Levetiracetam Actavis Group se užívá dvakrát denně, ve dvou stejných dávkách, přičemž jednotlivé dávky se pohybují mezi 5 ml (500 mg) a 15 ml (1 500 mg).

##### **Dávka pro děti starších 6 měsíců:**

Váš lékař předepíše nejvhodnější lékovou formu levetiracetamu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

**Dětem ve věku od 6 měsíců do 4 let** odměřte příslušnou dávku pomocí 3 ml injekční stříkačky, která je součástí balení.

**Dětem ve věku od 4 let** odměřte příslušnou dávku pomocí 10ml injekční stříkačky, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam Actavis Group se užívá dvakrát denně, rozdělen do dvou stejných dávek, přičemž jednotlivá dávka je měřena v rozmezí 0,1 ml (10 mg) a 0,3 ml (30 mg), na kilogram tělesné hmotnosti dítěte. (viz tabulka níže pro příklady dávek).

##### **Dávka pro děti ve věku od 6 měsíců:**

| Tělesná hmotnost | Počáteční dávka:<br>0,1 ml/kg dvakrát denně | Maximální dávka:<br>0,3ml /kg dvakrát denně |
|------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 6 kg             | 0,6 ml dvakrát denně                        | 1,8 ml dvakrát denně                        |
| 8 kg             | 0,8 ml dvakrát denně                        | 2,4 ml dvakrát denně                        |
| 10 kg            | 1 ml dvakrát denně                          | 3 ml dvakrát denně                          |
| 15 kg            | 1,5 ml dvakrát denně                        | 4,5 ml dvakrát denně                        |
| 20 kg            | 2 ml dvakrát denně                          | 6 ml dvakrát denně                          |
| 25 kg            | 2,5 ml dvakrát denně                        | 7,5 ml dvakrát denně                        |
| od 50 kg         | 5 ml dvakrát denně                          | 15 ml dvakrát denně                         |

##### **Dávka pro kojence (1 měsíc až méně než 6 měsíců)**

**Kojencům ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců** odměřte příslušnou dávku pomocí **1ml** injekční stříkačky, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam Actavis Group se užívá dvakrát denně, ve dvou stejných dávkách, přičemž jednotlivé dávky se pohybují mezi 0,07 ml (7 mg) a 0,21 ml (21 mg) na kg tělesné hmotnosti dítěte. (Příklady dávek jsou uvedeny níže v tabulce.)

**Dávka pro kojence (1 měsíc až méně než 6 měsíců)**

| Tělesná hmotnost | Počáteční dávka:<br>0,07 ml/kg dvakrát denně | Maximální dávka:<br>0,21 ml /kg dvakrát denně |
|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 4 kg             | 0,3 ml dvakrát denně                         | 0,85 ml dvakrát denně                         |
| 5 kg             | 0,35 ml dvakrát denně                        | 1,05 ml dvakrát denně                         |
| 6 kg             | 0,45 ml dvakrát denně                        | 1,25 ml dvakrát denně                         |
| 7 kg             | 0,5 ml dvakrát denně                         | 1,5 ml dvakrát denně                          |

**Způsob podání**

Po odměření správné dávky příslušnou injekční stříkačkou může být přípravek Levetiracetam Actavis Group, perorální roztok, rozředěn ve sklenici vody nebo kojenecké lahvi. Můžete užívat přípravek Levetiracetam Actavis Group s jídlem i bez jídla. Při užívání tablet ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

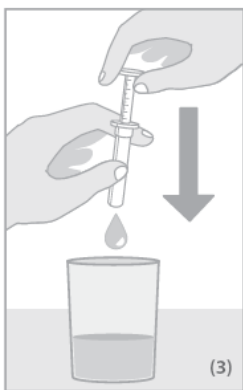
**Návod k použití****Návod k použití u 10 ml ústní dávkovací stříkačky**

Otevřete lahvičku. Před zahájením měření se ujistěte, že jak průhledné tělo stříkačky, tak i bílý píst jsou na nejnižší pozici. Pro odměření dávky přidržte jednou rukou tělo stříkačky a druhou vytahujte píst, až dosáhnete značky odpovídající množství v mililitrech (ml) předepsané Vaším lékařem (Obrázek 1).



Vytáhněte dávkovací stříkačku z lahvičky (Obrázek 2).





Vyprázdněte obsah stříkačky do sklenice vody stlačením pístu. Určitě vypijte celý obsah vody ve sklenici. Obsah dávkovací stříkačky též může být podán přímo do úst nebo na lžici (Obrázek 3).

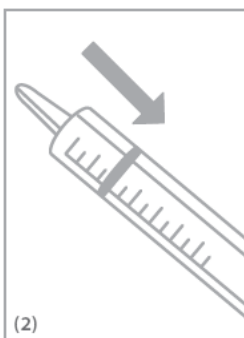


Umyjte dávkovací stříkačku vodou a uzavřete plastický šroubovací uzávěr (Obrázek 4).

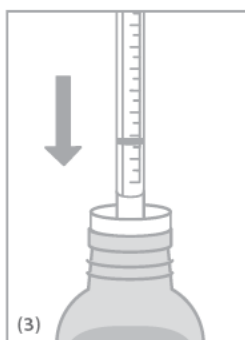
#### Návod k použití 1 ml a 3 ml ústní dávkovací stříkačky s adaptérem



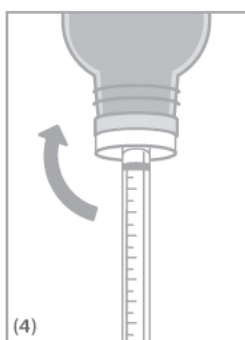
Otevřete lahvičku a zamáčkněte adaptér pevně do hrdla lahvičky (Obrázek 1).



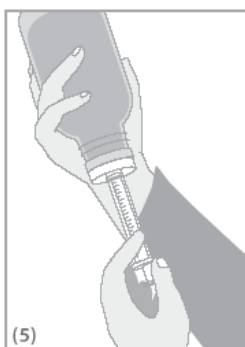
Vezměte dávkovací stříkačku a povytáhněte píst (Obrázek 2).



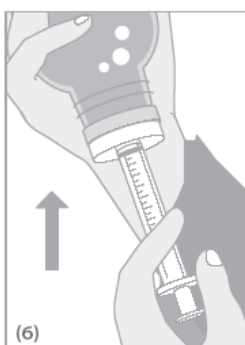
Zatlačte špičku dávkovací stříkačky do otvoru v adaptéru. Pomalu zatlačte píst, abyste do lahvičky zavedli vzduch (Obrázek 3).



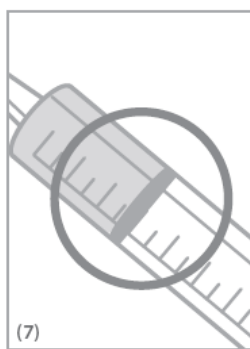
Otočte lahvičku s připojenou dávkovací stříkačkou dnem vzhůru (Obrázek 4).



Stáhněte píst dolů a naplňte dávkovací stříkačku roztokem v množství mírně přesahujícím předepsanou dávku (Obrázek 5).



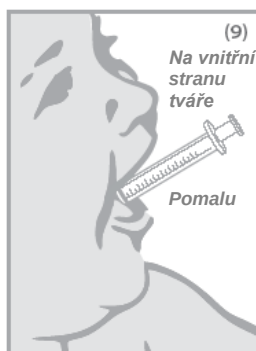
Pokud se v pipetě objeví bubliny, držte lahvičku dnem vzhůru a lehce zatlačte píst a vytlačte bubliny zpět. Tento postup opakujte, dokud v pipetě jsou bubliny (Obrázek 6).



Zatlačte pomalu píst ke značce odpovídající množství předepsanému lékařem v mililitrech (ml) (Obrázek 7).



Otočte lahvičku zpět a vyjměte stříkačku (Obrázek 8).



U malých dětí vložte jemně nástavec stříkačky do úst dítěte na vnitřní straně tváře. Pomalu ztlačujte píst a nechte dítě spolknout obsah stříkačky. Obsah stříkačky lze též vyprázdnit do sklenice vody nebo do kojenecké lahve. Ujistěte se, že jste vypili celý obsah sklenice (obrázek 9).



Umyjte dávkovací stříkačku vodou a uzavřete plastický šroubovací uzávěr (Obrázek 10).

### Délka léčby

- Přípravek Levetiracetam Actavis Group je určen k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Levetiracetam Actavis Group tak dlouho, jak Vám doporučil lékař.
- Neukončujte léčbu náhle bez porady se svým lékařem, takové ukončení léčby by mohlo vést ke zvýšenému výskytu záchvatů.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku Levetiracetam Actavis Group, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Levetiracetam Actavis Group jsou ospalost, motorický neklid, agresivita, snížená bdělost, útlum dýchání a kóma.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Levetiracetam Actavis Group, než jste měl(a), vyhledejte svého lékaře. Váš lékař určí nejlepší možnou léčbu předávkování.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Levetiracetam Actavis Group

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku, vyhledejte svého lékaře.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Levetiracetam Actavis Group

Při ukončování léčby je nutno vysazovat přípravek Levetiracetam Actavis Group postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Levetiracetam Actavis Group, doporučí Vám, jak přípravek Levetiracetam Actavis Group postupně vysadit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

### Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (*multiformní erytém*)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (*Stevensův-Johnsonův syndrom*)
- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)

- příznaky závažných duševních změn nebo stavy, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zánět nosohltanu
- spavost, bolest hlavy.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, točení hlavy, letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění)
- závrat' (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), pocit na zvracení
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, záchvaty úzkosti (panické záchvaty), emoční nestabilita/výkyvy nálady, neklid
- amnézie (ztráta paměti), poruchy paměti (zapomnětlivost), poruchy koordinace pohybů, parestezie (brnění), porucha soustředění (ztráta koncentrace)
- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění
- zvýšené/abnormální hodnoty testů jaterních funkcí
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění
- svalová slabost, bolest svalů
- poranění.

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktické reakce [závažné alergické reakce], Quinckeho edém [otok tváře, rtů, jazyka a hrdla])
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- delirium
- encefalopatie (podrobný popis příznaků viz odstavec „Informujte neprodleně svého lékaře“)
- záchvaty se mohou zhoršit nebo k nim může docházet častěji
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládáním pohybů, nadměrná pohybová aktivita
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- puchýře na kůži, v ústech, v okolí očí a pohlavních orgánů, kožní vyrážka.
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevensův*–

*Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)

- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí
- kulhání nebo potíže při chůzi
- kombinace horečky, ztuhlosti svalů, nestabilního krevního tlaku a tepové frekvence, zmatenosti, poruchy vědomí (může se jednat o známky poruchy nazývané *maligní neuroleptický syndrom*). Vyskytuje se významně častěji u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

**Velmi vzácné:** mohou postihnout až 1 z 10 000 osob

- opakované nechtěné myšlenky nebo pocity či nutkání dělat určité činnosti stále dokola (obsedantně-kompulzivní porucha).

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Levetiracetam Actavis Group uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte po uplynutí doby 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Levetiracetam Actavis Group obsahuje

- Léčivou látkou je levetiracetam. Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.
- Dalšími složkami jsou: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, methylparaben (E218), propylparaben (E216), amonium glycyrrhizát, glycerin, glycerol (E422), roztok maltitolu (E965), draselná sůl acesulfamu (E950), aroma vinných hroznů (obsahuje propylenglykol), čištěná voda.

### Jak přípravek Levetiracetam Actavis Group vypadá a co obsahuje toto balení

Levetiracetam Actavis Group 100mg/ml perorální roztok je čirý, slabě žlutohnědý roztok.

300 ml lahvička přípravku Levetiracetam Actavis Group (pro děti od 4 let, dospívající a dospělí) je balena v krabičce obsahující 10 ml ústní dávkovací stříkačku (kalibrovanou po 0,25 ml).

300 ml lahvička přípravku Levetiracetam Actavis Group (pro kojence a mladší děti ve věku od 6 měsíců do 4 let) je balena v krabičce obsahující 3 ml ústní dávkovací stříkačku (kalibrovanou po 0,1 ml) a adaptér.

300 ml lahvička přípravku Levetiracetam Actavis Group (pro kojence od 1 měsíce do méně než 6 měsíců) je balena v krabičce obsahující 1 ml ústní dávkovací stříkačku (kalibrovanou po 0,05 ml) a adaptér.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

**Výrobce**

Balkanpharma-Troyan AD  
1 Krayrechna Str,  
Troyan 5600  
Bulharsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>