

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 19 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam Hospira je indikován jako monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 16 let věku s nově diagnostikovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Hospira je indikován jako přídatná léčba

- k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s epilepsií,
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let,
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Hospira je alternativou pro pacienty, u nichž není perorální podávání dočasně možné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba levetiracetamem může být zahájena buď intravenózním, nebo perorálním podáním.

Přechod z intravenózního na perorální podání a naopak může být proveden přímo bez titrace. Celková denní dávka a dávkovací interval mají být zachovány.

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 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo více

Úvodní 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 úvodní dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat o 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 4 let

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*.

Délka léčby

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu po dobu delší než 4 dny.

Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka by se měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 a více let)

Úprava dávky se doporučuje u starších pacientů s poruchou funkce ledvin (viz „Porucha funkce ledvin“ níže).

Porucha funkce ledvin

Denní dávka musí být individuálně upravena podle funkce ledvin.

U dospělých pacientů použijte následující tabulku a dávku odpovídajícím způsobem upravte. Aby bylo možné tuto tabulku dávkování použít, je nutné odhadnout clearanci kreatininu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo více lze hodnotu CLcr v ml/min odhadnout z hladin sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

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

Poté se CLcr upraví na plochu povrchu těla (BSA – Body Surface Area), a to následovně:

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

Úprava dávkování u dospělých a dospívajících pacientů s tělesnou hmotností více než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence
Normální	≥ 80	500-1500 mg dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	500-1000 mg dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Těžká porucha	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Pacienti na dialýze v konečném stádiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500-1000 mg jednou denně ⁽²⁾

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250 až 500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je nutné dávku upravit na základě funkce ledvin, neboť clearance levetiracetamu souvisí s funkcí ledvin. Toto doporučení je založeno na studii u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin.

U mladých dospívajících a dětí lze hodnotu CL_{cr} v ml/min/1,73 m² odhadnout z hladin sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

$k_s = 0,55$ u dětí do 13 let a dospívajících dívek; $k_s = 0,7$ u dospívajících chlapců

Úprava dávkování u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence
		Děti od 4 let a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Normální	≥ 80	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžká porucha	< 30	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Pacienti na dialýze v konečném stádiu onemocnění ledvin	--	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat ledvinovou nedostatečnost. Proto se v případech, kdy je clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m², doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu v monoterapii u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné 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 léčba pro děti od 4 do 11 let a dospívající (od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Úvodní terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 30 mg/kg dvakrát denně. Změny dávek nemají převyšovat zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny. Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka.

Dávka u dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo 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.

Doporučené dávkování pro děti a dospívající:

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrát denně	450 mg dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
Od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

⁽¹⁾ Děti s tělesnou hmotností 25 kg nebo nižší by měly zahájit léčbu levetiracetamem ve formě perorálního roztoku o síle 100 mg/ml.

⁽²⁾ Dávka u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je stejná jako u dospělých.

Přídavná léčba pro kojence a děti mladší 4 let

Bezpečnost a účinnost koncentráту Levetiracetamu Hospira pro infuzní roztok u kojenců a dětí ve věku do 4 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Koncentrát Levetiracetam Hospira je určen pouze k intravenóznímu podání a doporučenou dávku je nutné naředit nejméně ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podávat intravenózně formou 15minutové infuze (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin může vyžadovat úpravu dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje před zvolením dávky provést vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením 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. Vyšetření kompletního krevního obrazu se doporučuje u pacientů, u nichž se objeví závažná slabost, pyrexie, rekurentní infekce nebo koagulopatie (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 antiepileptických léčivých přípravků prokázala mírně zvýšené riziko výskytu sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Proto je nutné u pacientů sledovat známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a ošetřovatele pacientů) je třeba poučit, aby v případě výskytu známek deprese a/nebo sebevražedných představ či chování vyhledali lékařskou pomoc.

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 frekvenci 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 napětově 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 nenaznačovaly vliv na růst a pohlavní dospívání. Dlouhodobé účinky u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pohlavní dospívání a plodnost však nejsou známy.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 19 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Maximální jednotlivá dávka (odpovídající 1 500 mg levetiracetamu) obsahuje 57 mg sodíku, což odpovídá 2,85 % maximálního doporučeného denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s kontrolovaným příjmem sodíku.

Tento léčivý přípravek může být ředěn pomocí roztoků obsahujících sodík (viz bod 4.2), a to je třeba zvážit v souvislosti s celkovým sodíkem ze všech zdrojů, které budou podány pacientovi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Údaje získané z klinických studií provedených u dospělých před uvedením přípravku na trh ukazují, že levetiracetam neovlivňoval sérové koncentrace již užívaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňovala farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých, ani u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam v dávce až 60 mg/kg/den není žádný důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně podávaným levetiracetamem neovlivňovala sérové koncentrace souběžně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Z údajů však vyplynula o 20 % vyšší clearance levetiracetamu u dětí užívajících antiepileptika indukující enzymy. Úprava dávky není nutná.

Probenecid

Ukázalo se, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearanci primárního metabolitu, nikoli však levetiracetamu. Koncentrace tohoto 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 obě léčiva.

Perorální antikoncepce a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel). Endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu a warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Souběžné podávání s digoxinem, perorálními kontraceptivy ani warfarinem nemělo vliv na farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy schopné otěhotnět

Ženy schopné otěhotnět 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 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko velkých vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii levetiracetamu 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 zajistit dostatečné klinické sledování těhotných žen léčených levetiracetamem.

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 vliv na fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, potenciální riziko pro 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 zaznamenat ospalost nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, především pak na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů při provádění náročnějších aktivit, např. při řízení vozidel nebo obsluze strojů, doporučuje opatrnost. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není nijak ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími 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 3416 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. Protože expozice intravenózně podávaného levetiracetamu byla omezená a protože perorální a intravenózní formy přípravku jsou bioekvivalentní, budou informace o bezpečnosti levetiracetamu založeny na perorálně podávaném levetiracetamu.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích (dospělí, dospívající, děti a kojenci ve věku > 1 měsíc) a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Nežádoucí účinky jsou řazeny za sebou podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Frekvence				Velmi vzácné
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	
Infekce a infestace	Nazofaryngitida			Infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému				Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Pokles tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti	Hyponatremie	
Psychiatrické poruchy		Deprese, nepřátelské/agresivní chování, úzkost, nespavost, nervozita/podrážděnost	Pokus o sebevraždu, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, zlost, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	Dokonaná sebevražda, porucha osobnosti, abnormální myšlení, delirium	Obsedantně-kompulzivní porucha ⁽²⁾

Třídy orgánových systémů MedDRA	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolence, bolest hlavy	Křeče, poruchy rovnováhy, závratě, letargie, třes	Amnézie, poruchy paměti, abnormální koordinace/ataxie, parestézie, poruchy pozornosti	Choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom ⁽³⁾	
Poruchy oka			Diplopie, rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Srdeční poruchy				Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel			
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních testů	Selhání jater, hepatitida	
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní poškození ledvin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, ekzém, svědění	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalová slabost, myalgie	Rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi ⁽³⁾	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie/únava			

Třídy orgánových systémů MedDRA	Frekvence				Velmi vzácné
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Poranění		

(1) Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

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

(3) Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů v porovnání s nejpanskými pacienty.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených levetiracetamem byly vzácně hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (známé také jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Klinické projevy se mohou objevit 2 až 8 týdnů po zahájení léčby. Tyto reakce se projevují různě, ale obvykle jsou pozorovány horečka, vyrážka, otok obličeje, lymfadenopatie a hematologické abnormality a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů, především jater. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba levetiracetam vysadit.

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení podávání levetiracetamu pozorována náprava stavu.

U některých případů pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně.

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 bylo 101 kojenců ve věku pod 12 měsíců léčeno v peregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nova bezpečnostní rizika pro kojence 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 %), agitovanost (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%) a 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 (follow-up) otevřené následné studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítka agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování levetiracetamem byla zaznamenána somnolence, agitovanost, agresivita, snížená úroveň vědomí, respirační deprese a kóma.

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum levetiracetamu. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat 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 α -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* naznačují, že levetiracetam nemění základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů. *In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladiny Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Mimoto levetiracetam částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a β -karboliny.

Dále se v *in vitro* studiích ukázalo, že se levetiracetam váže na specifické místo v mozkové tkáni hlodavců. Tímto vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, u něž se má za to, že se podílí na fúzi vezikulů a exocytóze neurotransmiterů. Levetiracetam a související analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, která koreluje s jejich potencí zabránit vzniku záchvatů u audiogenních modelů epilepsie u myši. Toto zjištění naznačuje, že by interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A mohla přispívat k antiepileptickému mechanismu účinku tohoto léčivého přípravku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam indukuje ochranu před záchvaty u široké škály zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

U člověka potvrdila aktivita u parciálních i generalizovaných epileptických stavů (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let věku s epilepsií.

U dospělých byla účinnost levetiracetamu prokázána ve 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg, rozdělené do dvou dílčích dávek, přičemž léčba trvala až 18 týdnů. V analýze souhrnných dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více oproti výchozímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s dávkou 1000 mg, 2000 mg, respektive 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientů užívajících placebo.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (4 až 16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 198 pacientů a dobu trvání léčby 14 týdnů. V této studii dostávali pacienti levetiracetam ve fixní dávce 60 mg/kg/den (při dávkování dvakrát denně).

44,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů užívajících placebo dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden oproti výchozímu stavu o 50 % nebo 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.

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 se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů ve věku od 16 let s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. Pacienti museli vykazovat pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni do skupiny s karbamazepinem s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 mg/den nebo do skupiny s levetiracetamem v dávce 1000-3000 mg/den, přičemž doba trvání léčby byla až 121 týdnů v závislosti na odpovědi pacientů na léčbu.

Šestiměsíčního období bez záchvatů bylo dosaženo u 73,0 % pacientů léčených levetiracetamem a u 72,8 % pacientů léčených karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi těmito léčbami činil 0,2 % (95% interval spolehlivosti: -7,8 8,2). U více než poloviny subjektů se záchvaty neobjevily po dobu 12 měsíců (56,6 % subjektů užívajících levetiracetam a 58,5 % subjektů užívajících karbamazepin s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být souběžně podávaná antiepileptika vysazena u omezeného počtu pacientů, kteří odpověděli na přídavnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídavná léčba myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií.

U pacientů ve věku 12 a více let postižených idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií.

V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den rozdělené do dvou dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů užívajících placebo 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.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve 24týdenní dvojité zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí s 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 se záchvaty „grand mal“ po probuzení). V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí, přičemž dávka byla rozdělena do dvou dávek.

72,2 % pacientů léčených levetiracetamem a 45,2 % pacientů užívajících placebo dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50 % nebo 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

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednotlivá dávka 1500 mg levetiracetamu naředěná ve 100 ml kompatibilního ředícího roztoku a aplikovaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut je bioekvivalentní k perorální dávce 1500 mg levetiracetamu podané ve formě tří 500mg tablet.

Bylo hodnoceno intravenózní podání dávek až 4000 mg naředěných ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného aplikovaných infuzí po dobu 15 minut a dávek až 2500 mg naředěných ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného aplikovaných infuzí po dobu 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil nenaznačoval žádná bezpečnostní rizika.

Levetiracetam je vysoce rozpustná a propustná látka. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intraindividuální a interindividuální variabilitou. Po opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1500 mg intravenózní infuzí dvakrát denně po dobu 4 dnů.

K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami, ani o cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil je u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií srovnatelný.

Dospělí a dospívající

Distribuce

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) pozorovaná u 17 subjektů po jednorázovém podání 1500 mg intravenózní infuzí po dobu 15 minut činila 51 ± 19 mikrogramů/ml (aritmetický průměr $\pm$ standardní odchylka).

Nejsou k dispozici žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka.

Ani levetiracetam, ani jeho primární metabolit se ve významné míře neváží na plazmatické bílkoviny (< 10 %).

Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5 až 0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není u lidí výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolyza acetamidové skupiny. Izoformy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu, ucb L057. Hydrolyza acetamidové skupiny byla měřitelná u celé řady různých tkání včetně erytrocytů. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Identifikovány byly 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 u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu zjištěna žádná enantiomerová interkonverze.

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 aktivitu epoxidové hydroxylázy. Navíc levetiracetam neovlivňuje *in vitro* glukuronidaci kyseliny valproové.

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo neměl žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* údaje a *in vivo* údaje o interakci s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k výrazné indukci enzymů. Proto je interakce levetiracetamu s jinými látkami nebo naopak nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7±1 hodin a nelišil se v závislosti na dávce, cestě podání ani po opakovaném podání. Průměrná celková systémová clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo v průměru 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo během 48 hodin). Vylučování stolicí představovalo pouze 0,3 % dávky.

Kumulativní vylučování levetiracetamu a jeho primárního metabolitu močí představovalo během prvních 48 hodin 66 %, respektive 24 % dávky.

Renální clearance levetiracetamu a ucb L057 je 0,6, respektive 4,2 ml/min/kg, což naznačuje, že je levetiracetam vylučován glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí a že primární metabolit je kromě glomerulární filtrace vylučován i aktivní tubulární sekrecí. Eliminace levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

Starší pacienti

U starších pacientů je poločas eliminace prodloužen zhruba 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 clearancí kreatininu. Proto se u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku levetiracetamu na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých subjektů s onemocněním ledvin v konečném stádiu byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodiny.

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

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny subjektů s těžkou poruchou funkce jater došlo ke snížení clearance levetiracetamu o více než 50 % v důsledku současné poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Farmakokinetika levetiracetamu po intravenózním podání nebyla u pediatrických pacientů zkoumána. Nicméně na základě farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospělých po intravenózním podání a farmakokinetiky u dětí po perorálním podání lze očekávat, že bude expozice (plocha pod křivkou, AUC) levetiracetamu po intravenózním a perorálním podání pediatrickým pacientům ve věku 4 až 12 let podobná.

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

Po opakovaném podání perorálních dávek (20 až 60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4 až 12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatická koncentrace byla pozorována 0,5 až 1,0 hodinu po podání dávky. Bylo pozorováno lineární a dávce úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Poločas eliminace byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá systémová clearance byla 1,1 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se u potkanů a v menší míře také u myši při systémové expozici podobné expozici při podávání u člověka, a které mohou být důležité pro klinické použití, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená tělesná hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) u rodičů a první generace potomků pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu nebo reprodukční schopnost.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/den. Při dávce 3600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou studií EFV k nepatrnému poklesu fetální hmotnosti spojenému s hraničním nárůstem počtu kosterních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality a k žádnému zvýšení výskytu malformací. Hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků NOAEL byla u březích samic potkanů 3600 mg/kg/den (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m²) a u plodů 1200 mg/kg/den.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/den. Dávka 1800 mg/kg/den vedla k výrazné mateřské toxicitě a poklesu hmotnosti plodu spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL

byla u samic-matek < 200 mg/kg/den a u plodů 200 mg/kg/den (hladina odpovídající maximální doporučené denní dávce u lidí v přepočtu na mg/m²).

Byla provedena studie perinatálního a postnatálního vývoje u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/den. NOAEL byla $\geq$ 1800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj první generace mláďat (F1) až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty u potkanů a psů ukázaly, že při dávkách do 1800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m²) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky v žádném ze standardních cílových parametrů vývoje a maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita při používání naředěného přípravku uchovávaného v PVC vacích byla prokázána po dobu 24 hodin při 30 °C a při 2-8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění vyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml injekční lahvička ze skla typu I s brombutylovou pryžovou zátkou s potahem a hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

Jedna krabice obsahuje 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tabulka 1 uvádí doporučenou přípravu a podávání přípravku Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok pro dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Tabulka 1. Příprava a podávání přípravku Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok

Dávka	Objem k odsání	Objem ředícího roztoku	Doba trvání infuze	Četnost podání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	1000 mg/den
1000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	2000 mg/den
1500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	3000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití; veškerý nevyužitý roztok musí být zlikvidován.

Bylo zjištěno, že koncentrát Levetiracetamu Hospira je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při naředění následujícími roztoky:

- chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok,
- Ringer laktát injekční roztok,
- glukóza 50 mg/ml (5%) injekční roztok.

Léčivý přípravek obsahující pevné částice nebo zabarvení se nesmí použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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 (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10 nebo 25 injekčními lahvičkami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg/5 ml levetiracetamu.
Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje trihydrát octanu sodného, kyselinu octovou, chlorid sodný a vodu pro injekci. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok
500 mg/5 ml

10 injekčních lahviček
25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Před použitím nařeďte.

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:
Použijte ihned po naředění.

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**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička o objemu 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilní koncentrát
levetiracetam
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:
Použijte ihned po naředění.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok levetiracetam

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek Vy nebo Vaše dítě užívat, 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 Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam Hospira používat
3. Jak se přípravek Levetiracetam Hospira podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levetiracetam Hospira uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Levetiracetam Hospira a k čemu se používá

Levetiracetam je antiepileptikum (lék používaný k léčbě záchvatů u pacientů s epilepsií).

Přípravek Levetiracetam Hospira se používá:

- samostatně u dospělých a dospívajících od 16 let věku s nově diagnostikovanou epilepsií k 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 jinými antiepileptiky k léčbě:
 - parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let 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 věku s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok je alternativou pro pacienty, u nichž není dočasně možné podávání antiepileptického přípravku obsahujícího levetiracetam ústy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam Hospira používat

Nepoužívejte přípravek Levetiracetam Hospira

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

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Levetiracetam Hospira podán, poraďte se se svým lékařem

- Jestliže máte ledvinové potíže, dbejte pokynů svého lékaře. Může rozhodnout, zda je nutné Vaši dávku upravit.
- Pokud zaznamenáte jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný vývoj pohlavního dospívání svého dítěte, kontaktujte, prosím, svého lékaře.
- U malého počtu lidí léčených antiepileptiky, jako je přípravek Levetiracetam Hospira, se objevily myšlenky na sebepoškozování nebo sebevraždu. Pokud máte jakékoli příznaky deprese a/nebo sebevražedné představy, kontaktujte, prosím, 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 které jste náchylnější 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 používání přípravku Levetiracetam Hospira projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Levetiracetam Hospira

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Levetiracetam Hospira s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Levetiracetam Hospira můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Levetiracetam Hospira alkohol.

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. Přípravek Levetiracetam Hospira 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

Přípravek Levetiracetam Hospira může negativně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat jakékoli stroje a zařízení, protože může způsobovat ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud nebude zjištěno, že Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Přípravek Levetiracetam Hospira obsahuje sodík

Jedna maximální jednotlivá dávka koncentráту přípravku Levetiracetam Hospira obsahuje 57 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) (19 mg sodíku na injekční lahvičku). To odpovídá 2,85% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Tuto skutečnost musíte vzít v úvahu, pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Levetiracetam Hospira používá

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá přípravek Levetiracetam Hospira formou intravenózní infuze (podání většího objemu roztoku do žíly během delší doby).

Přípravek Levetiracetam Hospira se musí podávat dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, přibližně ve stejnou dobu každý den.

Intravenózní (nitrožilní) forma přípravku je alternativou k perorálnímu podání (podání ústy). Můžete přejít z potahovaných tablet nebo perorálního roztoku na intravenózní formu přípravku nebo opačným směrem bez nutnosti upravovat dávku. Vaše celková denní dávka a frekvence podávání se nezmění.

Přídavná léčba a monoterapie (od 16 let)

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

Doporučená dávka: od 1000 mg do 3000 mg každý den.

Jestliže začínáte poprvé používat přípravek Levetiracetam Hospira, lékař Vám na 2 týdny předepíše **nižší dávku** a až poté Vám bude podávána nejnižší denní dávka.

Dávka u dětí (4 až 11 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:

Doporučená dávka: od 20 mg na kg tělesné hmotnosti do 60 mg na kg tělesné hmotnosti každý den.

Způsob a cesta podání:

Přípravek Levetiracetam Hospira se podává intravenózně (do žíly).

Doporučená dávka se naředí minimálně ve 100 ml odpovídajícího rozpouštědla a podává se infuzí po dobu 15 minut.

Podrobnější pokyny pro lékaře a zdravotní sestry ke správnému podávání přípravku Levetiracetam Hospira jsou uvedeny v bodě 6.

Délka léčby:

- Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu po dobu delší než 4 dny.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Levetiracetam Hospira:

Má-li se léčba přípravkem Levetiracetam Hospira ukončit, je nutné, stejně jako u jiných antiepileptik, přípravek vysazovat postupně, aby se zamezilo zvýšení četnosti záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Levetiracetam Hospira, doporučí Vám, jak přípravek Levetiracetam Hospira 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.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:

- slabost, pocit motání hlavy nebo závratí nebo se Vám obtížně dýchá, protože to mohou být známky závažné alergické (anafylaktické) reakce,
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém),
- příznaky podobající se chřipce a vyrážka na tváři následovaná rozšířenou vyrážkou s vysokou teplotou, zvýšené hladiny jaterních enzymů zjištěné při jaterních testech a zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie), zvětšené lymfatické uzliny a poškození dalších orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS]),
- příznaky, jako jsou nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin, kotníků nebo chodidel, protože to může být známka náhlého zhoršení 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 způsobující olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*),
- známky závažných duševních změn, nebo když někdo z Vašeho okolí zaznamená známky zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivosti), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky encefalopatie (onemocnění mozku).

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 účinky by se však měly s postupem času snížit.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 uživatele z 10

- nazofaryngitida,
- spavost, bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 uživatelů

- anorexie (ztráta chuti k jídlu),
- deprese, nepřátelské nebo agresivní chování, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost,
- křeče, poruchy rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní třesení se),
- vertigo (druh závratě, s pocitem točení hlavy),
- kašel,
- bolest břicha, průjem, dyspepsie (poruchy trávení), zvracení, pocit na zvracení,
- vyrážka,
- astenie (tělesná slabost) / únava.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů

- pokles počtu krevních destiček, pokles počtu bílých krvinek,
- pokles tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti,

- pokus o sebevraždu a sebevražedné představy, duševní porucha, abnormální chování, halucinace, zlost, zmatenost, panický záchvat, emoční nestabilita / výkyvy nálady, agitovanost (neklid spojený s neúčelnými pohyby);
- amnézie (ztráta paměti), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormální koordinace/ataxie (porucha koordinace pohybů), parestázie (brnění), poruchy pozornosti (ztráta koncentrace),
- diplopie (dvojité vidění), rozmazané vidění,
- abnormální výsledky jaterních testů,
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění,
- svalová slabost, myalgie (bolest svalů),
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 uživatelů

- infekce,
- snížený počet všech typů krvinek,
- závažné reakce přecitlivělosti (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, 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 soustředit se),
- delirium,
- encefalopatie (podrobný popis příznaků viz odstavec „Informujte neprodleně svého lékaře),
- záchvaty se mohou zhoršit nebo k nim může docházet častěji,
- nekontrolovatelné svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, potíže s kontrolou pohybů, hyperkineze (hyperaktivita),
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu),
- pankreatitida,
- jaterní selhání, hepatitida (zánět jater),
- náhlé snížení funkce ledvin,
- kožní vyrážka, která může vytvářet puchýře a vypadat jako malé terčíky (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozšířená vyrážka s puchýři a olupováním kůže, hlavně kolem úst, nosu, očí a genitálií (*Stevensův-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*),
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a související zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů v porovnání s nejpanskými pacienty,
- 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 uživatelů

- opakovaně se vyskytující 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 Hospira uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a kartónové krabici za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Levetiracetam Hospira obsahuje

- Léčivou látkou je levetiracetam. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 100 mg levetiracetamu.
- Dalšími složkami jsou trihydrát octanu sodného, kyselina octová, chlorid sodný a voda pro injekci (viz bod 2 Levetiracetam Hospira obsahuje sodík).

Jak přípravek Levetiracetam Hospira vypadá a co obsahuje toto balení

Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý, bezbarvý, sterilní roztok.

Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok je balen v papírové krabičce obsahující 10 nebo 25 injekčních lahviček s obsahem 5ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:MM/ RRRR.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro správné používání přípravku Levetiracetam Hospira jsou uvedeny v bodě 3.

Jedna injekční lahvička koncentráту přípravku Levetiracetam Hospira obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentráту s koncentrací 100 mg/ml). Tabulka 1 uvádí doporučenou přípravu a podávání koncentráту Levetiracetam Hospira k dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Tabulka 1. Příprava a podávání koncentráту Levetiracetam Hospira

Dávka	Objem k odsání	Objem ředícího roztoku	Doba trvání infuze	Četnost podání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	1000 mg/den
1000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	2000 mg/den
1500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	3000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití; veškerý nevyužitý roztok musí být zlikvidován.

Doba použitelnosti otevřeného přípravku:

Chemická a fyzikální stabilita při používání naředěného přípravku uchovávaného v PVC vacích byla prokázána po dobu 24 hodin při 30 °C a při 2-8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění vyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Bylo zjištěno, že koncentrát přípravku Levetiracetam Hospira je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při naředění následujícími roztoky:

- chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) injekční roztok,
- Ringer laktát injekční roztok,
- glukóza 50 mg/ml (5%) injekční roztok.