

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
250mg potahované tablety jsou modré, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
500mg potahované tablety jsou žluté, oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
750 mg potahované tablety jsou světle červené, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na obou stranách.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
1 000 mg potahované tablety jsou bílé, oválné tablety s půlicí rýhou na obou stranách.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharm je indikován jako přídatná terapie

- k léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce 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.

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 a 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 léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se 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 dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Pacienti s poruchou renálních funkcí

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 hladin 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):

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

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

Stupeň závažnosti renálního poškození	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávkování a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1 000 mg dvakrát denně
Středně těžký	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Závažný	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500-1 000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

⁽²⁾ 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 m² 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 a s poruchou renálních funkcí:

Stupeň závažnosti renálního poškození	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci 1-6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou hmotností menší než 50 kg
Normální	≥ 80	7-21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denně
Závažný	< 30	3,5-7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin	-	7-14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ U dávek nižších než 250 mg, u dávek, které nejsou násobky 250 mg a u kterých doporučeného

dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety by měl být použit Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

(2) Úvodní dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

(3) Úvodní dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

(5) Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Pacienti s poruchou 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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější farmaceutickou (lékovou) formu, velikost balení a sílu přípravku podle věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávky.

Léková forma tablet není vhodná pro použití u kojenců a dětí do 6 let. U těchto pacientů je doporučeno použít Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok. Dostupná síla tablet není dále vhodná pro počáteční léčbu dětí s tělesnou hmotností menší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety a pro podávání dávek nižších než 250 mg. Ve všech těchto případech by měl být použit Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

Monoterapie

Není stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Levetiracetam ratiopharm u dětí a dospívajících do 16 let při použití v monoterapii.

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 terapie u kojenců ve věku 6-23 měsíců, dětí (2-11 let) a dospívajících (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml je doporučen pro použití u kojenců a dětí do 6 let.

Perorální roztok Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml se používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

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.

Přídavná terapie u kojenců ve věku od 1 měsíce do 6 měsíců

U kojenců by měl být použit perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety se musí užívat perorálně, zapít dostatečným množstvím tekutiny a mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. Denní dávka se rozděluje na dvě stejné dávky.

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 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).

Sebevraždy

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

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti do 6 let.

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.

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 dětí 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 kontracepce a další 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.

Potrava 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 v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování.

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 zaznamenán žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádná klinická data, potenciální riziko u lidí není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má malý 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

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 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 ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
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	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatrémie	
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantní- kompulzivní porucha ⁽²⁾
Poruchy nervového systému	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 ⁽³⁾	
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
Srdeční poruchy				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel			
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea,		pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida	
Poruchy ledvin a močových cest				akutní selhání ledvin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	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		astenii/únava			
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 ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

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, pokud je levetiracetam podáván současně s topiramátem.

V několika případech alopecie byla po vysazení léčby levetiracetamem 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 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%) poruchy koordinace (časté, 3,3%) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní studie u dětí s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologický efekt levetiracetamu u dětí ve věku 4-16 let s parciálními záchvaty. Bylo stanoveno, že ve skupině splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam neodlišoval od placeba (non inferior) ve vztahu ke změně základního stavu ve složeném skóre hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se behaviorálních a emocionálních funkcí ukázaly zhoršení u pacientů léčených levetiracetamem, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití validovaných nástrojů (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist). Nicméně jedinci dostávající levetiracetam v dlouhodobé otevřené následné studii nepocítily v průměru zhoršení chování a emocionálních funkcí, zejména měřítko agresivního chování nebyla horší oproti základnímu 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 α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), 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 Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. 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 lidí potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum preklinicky 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 kontrolovaných 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 dětí (4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované 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 dvojitě 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 dvakrát denně.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondérů, tj. procento pacientů s ≥ 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 dvojitě 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).

Přídavná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let:

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě 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.

Přídavná 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

Absorpce

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, SULT1E1 nebo UGT1A1. Leveteracetam 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 levetiracetamu s jinými látkami nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 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 reabsorpcí 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 renálních funkcí

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně závažnou a závažnou renální poruchou doporučuje upravit udržovací denní dávku levetiracetamu 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 mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců se závažnou 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 tělesná 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, která 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 myší, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená tělesná hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

Žádné nežádoucí reakce ovlivňující plodnost samců nebo samic nebyly pozorovány u potkanů v dávce až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v mg/m² nebo expozici) u rodičů a F1 generace.

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/menších 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/m²) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje (EFD) 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/m²).

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/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Makrogol 6000
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon typ A
Celulosoový prášek
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, hlinitý lak modrého indigokarmínu (E132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý - anatas (E171), žlutý oxid železitý (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý - anatas (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry.

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety

Balení obsahuje 20, 30, 50, 60, nebo 100 potahovaných tablet nebo vícenásobné balení (multipack) obsahující 200 (dvě balení po 100 tabletách) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety

Balení obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, nebo 100 potahovaných tablet nebo vícenásobné balení (multipack) obsahující 120 (dvě balení po 60 tabletách) nebo 200 (dvě balení po 100 tabletách) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety

Balení obsahuje 20, 30, 50, 60, 80 nebo 100 potahovaných tablet nebo vícenásobné balení (multipack) obsahující 200 (dvě balení po 100 tabletách) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety

Balení obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, nebo 100 potahovaných tablet nebo vícenásobné balení (multipack) obsahující 200 (dvě balení po 100 tabletách) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety

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

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety

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

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety

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

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026

EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030
EU/1/11/702/031

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 8. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 28. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden mililitr obsahuje 1,4 mg methylparabenu (E218), 0,27 mg propylparabenu (E216) a 3,1 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharm je indikován jako přídatná terapie

- k léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce 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.

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 a 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 léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se 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 dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Pacienti s poruchou renálních funkcí

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 hladin 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):

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

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

Stupeň závažnosti renálního poškození	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávkování a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1 000 mg dvakrát denně
Středně těžký	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Závažný	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500-1 000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

⁽²⁾ 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 m² 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 a s poruchou renálních funkcí:

Stupeň závažnosti renálního poškození	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci 1-6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou hmotností menší než 50 kg
Normální	≥ 80	7-21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denně
Závažný	< 30	3,5-7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin	-	7-14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ U dávek nižších než 250 mg, u dávek, které nejsou násobky 250 mg a u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety by měl být použit Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

⁽²⁾ Úvodní dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

⁽³⁾ Úvodní dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

⁽⁵⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Pacienti s poruchou 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 m² doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější farmaceutickou (lékovou) formu, velikost balení a sílu přípravku podle věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávky.

Léková forma tablet není vhodná pro použití u kojenců a dětí do 6 let. U těchto pacientů je doporučeno použít Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok. Dostupná síla tablet není dále vhodná pro počáteční léčbu dětí s tělesnou hmotností menší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety a pro podávání dávek nižších než 250 mg. Ve všech těchto případech by měl být použit

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

Monoterapie

Není stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Levetiracetam ratiopharm u dětí a dospívajících do 16 let při použití v monoterapii.

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 terapie u kojenců ve věku 6-23 měsíců, dětí (2-11 let) a dospívajících (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 nejvyšší 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.

Doporučené dávkování pro kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ¹	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8ml) dvakrát denně
10 kg ¹	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ¹	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ¹	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 ²	500 mg dvakrát denně	1 500 mg dvakrát denně

¹U dětí s tělesnou hmotností 25 kg nebo méně by měla být léčba zahájena přípravkem Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

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

Přídavná terapie u kojenců ve věku od 1 měsíce do 6 měsíců

Počáteční 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. Změny dávky nemá překročit zvýšení nebo snížení o 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny. Má být použita nejvyšší účinná dávka. Kojenci by měli začít léčbu přípravkem Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok.

Doporučené dávkování pro kojence mladší než 6 měsíců:

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 7 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 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
------	------------------------------	-------------------------------

Jsou dostupná následující balení:

300 ml lahvička s kalibrovanou stříkačkou, kterou lze podat až 1 000 mg levetiracetamu, (odpovídá až 10 ml), se stupnicí po 0,25 ml (odpovídá 25 mg). Toto balení by mělo být předepisováno dětem od 4 let, dospívajícím a dospělým.

150 ml lahvička s kalibrovanou stříkačkou, kterou lze podat až 300 mg levetiracetamu (odpovídá až 3 ml), se stupnicí po 0,1 ml (odpovídá 10 mg). Aby bylo zajištěno správné dávkování, menší lahvička (150 ml) a stříkačka kalibrovaná od 0,1 do 3 ml se stupnicí po 0,1 ml, by měla být předepisována kojencům od 6 měsíců a dětem.

150 ml lahvička s kalibrovanou stříkačkou, kterou lze podat až 100 mg levetiracetamu, (odpovídá až 1 ml) se stupnicí po 0,05 ml (odpovídá 5 mg). Aby bylo zajištěno správné dávkování, menší lahvička (150 ml) a stříkačka kalibrovaná od 0,05 do 1 ml se stupnicí po 0,05 ml, by měla být předepisována kojencům do 6 měsíců.

Způsob podání

Perorální roztok lze ředit do sklenice vody a lze ho užívat s nebo bez jídla. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

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 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).

Sebevraždy

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 ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,2 mmol (nebo 46,65 mg) draslíku v 15 ml. Toto množství je potřeba vzít v úvahu, jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo jestliže jste na dietě s kontrolovaným množstvím draslíku.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 15 ml, 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 dětí 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 kontracepce a další 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.

Potrava 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 v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování.

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 zaznamenán žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádná klinická data, potenciální riziko u lidí není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má malý 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

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 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 ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
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	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatrémie	
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální	obsedantní- kompulzivní porucha ⁽²⁾

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
		podrážděnost	porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	myšlení, delirium	
Poruchy nervového systému	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 ⁽³⁾	
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Srdeční poruchy				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel			
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea,		pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
Poruchy ledvin a močových cest				akutní selhání ledvin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní	

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
				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			
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 ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

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 poškozením různých orgánových systémů, především jater. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba levetiracetam vysadit.

Riziko anorexie je vyšší pokud je levetiracetam podáván současně s topiramátem.

V několika případech alopecie byla po vysazení léčby levetiracetamem 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 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%) poruchy koordinace (časté, 3,3%) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní studie u dětí s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologický efekt levetiracetamu u dětí ve věku 4-16 let s parciálními záchvaty. Bylo stanoveno, že ve skupině splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam neodlišoval od placeba (non inferior) ve vztahu ke změně základního stavu ve složeném skóre hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se behaviorálních a emocionálních funkcí ukázaly zhoršení u pacientů léčených levetiracetamem, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití validovaných nástrojů (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist). Nicméně jedinci dostávající levetiracetam v dlouhodobé otevřené následné studii nepocítily v průměru zhoršení chování a emocionálních funkcí, zejména měřítka agresivního chování nebyla horší oproti základnímu 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 α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), 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 Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. 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 myši. 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 lidí potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum preklinicky 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 kontrolovaných 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 dětí (4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované 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 dvojitě 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 dvakrát denně.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondérů, tj. procento pacientů s ≥ 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).

Přídavná 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.

Přídavná 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

Absorpce

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 neváží 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. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové. V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 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 levetiracetamu s jinými látkami nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 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 reabsorpcí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí. Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí 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 renálních funkcí

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně závažnou a závažnou renální poruchou doporučuje upravit udržovací denní dávku levetiracetamu 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 mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců se závažnou 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 tělesná 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, která 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 myší, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená tělesná hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

Žádné nežádoucí reakce ovlivňující plodnost samců nebo samic nebyly pozorovány u potkanů v dávce až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m² nebo expozici) u rodičů a F1 generace.

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/menších 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/m²) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje (EFD) 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/kosterními 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/m²).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥ 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/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben (E218)
Propylparaben (E216)
Draselná sůl acesulfamu (E950)
Aroma vinných hroznů
Monohydrát kyseliny citronové
Hydroxid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Konečný přípravek: 36 měsíců.

Po prvním otevření: 4 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

300 ml hnědá skleněná lahvička (typ III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabici a 10 ml kalibrovanou stříkačkou (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

150 ml hnědá skleněná lahvička (typ III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabici a 3 ml kalibrovanou stříkačkou (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

150 ml hnědá skleněná lahvička (typ III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabici a 1 ml kalibrovanou stříkačkou (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 8. 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 28. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku 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 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)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnějším obalu vícenásobného balení (multipack) baleného do transparentní fólie včetně „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Vícenásobné balení (multipack) 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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
Viz krabička.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Viz krabička.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro vícenásobné balení (multipack) bez „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

100 potahovaných tablet
Součástí vícenásobného balení (multipack) nesmí být prodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

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 BLISTRECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

ratiopharm

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Kartonová krabička pro blistry****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnějším obalu vícenásobného balení (multipack) baleného do transparentní fólie včetně „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Vícenásobné balení (multipack) 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Vícenásobné balení (multipack) 120 (2 balení po 60) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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
Viz krabička.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Viz krabička.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro vícenásobné balení (multipack) bez „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

100 potahovaných tablet
Součástí vícenásobného balení (multipack) nesmí být prodávány samostatně.

60 potahovaných tablet
Součástí vícenásobného balení (multipack) nesmí být prodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

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 BLISTRECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

ratiopharm

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Kartonová krabička pro blistry****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
80 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnějším obalu vícenásobného balení (multipack) baleného do transparentní fólie včetně „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Vícenásobné balení (multipack) 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

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
Viz krabička.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/024

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Viz krabička.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro vícenásobné balení (multipack) bez „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

100 potahovaných tablet
Součástí vícenásobného balení (multipack) nesmí být prodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/024

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

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 BLISTRECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

ratiopharm

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnějším obalu vícenásobného balení (multipack) baleného do transparentní fólie včetně „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Vícenásobné balení (multipack) 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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
Viz krabička.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/031

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot
Viz krabička.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička pro vícenásobné balení (multipack) bez „blue-box“

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

100 potahovaných tablet
Součástí vícenásobného balení (multipack) nesmí být prodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/031

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

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 BLISTRECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

ratiopharm

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička na lahvičku – 300 ml (injekční stříkačka o objemu 10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro dospělé a děti ve věku 4 roky a starší.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

300 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Použijte 10ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

300 ml 10 ml 4 roky a starší

Dávkování je následující:

(Box pro předepsání dávky)

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

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 VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 300 ml (injekční stříkačka o objemu 10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro dospělé a děti ve věku 4 roky a starší.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

300 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Použijte 10ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

300 ml

10 ml

4 roky a starší

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

V případě, kdy není použit vnější obal
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

V případě, kdy není použit vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička na lahvičku – 150 ml (injekční stříkačka o objemu 3 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Použijte 3ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

150 ml

3 ml

6-48 měsíců

Dávkování je následující:

(Box pro predepsání dávky)

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

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 VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 150 ml (injekční stříkačka o objemu 3 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Použijte 3ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

150 ml

3 ml

6-48 měsíců

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

V případě, kdy není použit vnější obal
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

V případě, kdy není použit vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Kartonová krabička na lahvičku – 150 ml (injekční stříkačka o objemu 1 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro děti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.
Použijte 1ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

150 ml 1 ml 1-6 měsíců

Dávkování je následující:
(Box pro předepsání dávky)

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

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 VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 150 ml (injekční stříkačka o objemu 1 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetam

Pro děti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben, propylparaben a draslík.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Použijte 1ml injekční stříkačku, která je součástí balení.

[Text pro piktogram]

150 ml

1 ml

1-6 měsíců

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

Po prvním otevření lahvičky lze přípravek používat 4 měsíce.

První otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/702/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

V případě, kdy není použit vnější obal
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

V případě, kdy není použit vnější obal

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Levetiracetam ratiopharm 250 mg potahované tablety Levetiracetam ratiopharm 500 mg potahované tablety Levetiracetam ratiopharm 750 mg potahované tablety Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg potahované tablety levetiracetam

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

1. Co je Levetiracetam ratiopharm a k čemu se používá

Levetiracetam je lék proti epilepsii (lék určený k léčbě záchvatů u nemocných s epilepsií).

Levetiracetam ratiopharm se užívá:

- samostatně u dospělých a dospívajících od 16 let 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 záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- společně s dalšími léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců starších než 1 měsíc
 - myoklonických záchvatů (krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let 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 genetickou příčinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam ratiopharm užívat

Neužívejte přípravek Levetiracetam ratiopharm

- 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 ratiopharm se poraďte se svým lékařem

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře, který může rozhodnout, zda má být Vaše

- dávka upravena.
- Jestliže si všimnete pomalého růstu nebo neočekávaného vývoje puberty u svých dětí, prosím kontaktujte lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Levetiracetam ratiopharm, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak 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 ratiopharm projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Levetiracetam ratiopharm

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 užívání přípravku Levetiracetam ratiopharm se nedoporučuje kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Levetiracetam ratiopharm může narušit Vaši schopnost řídit vozidlo 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 negativně ovlivněna.

3. Jak se Levetiracetam ratiopharm užívá

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

Vždy užívejte počet tablet dle pokynů lékaře.

Levetiracetam ratiopharm se musí užívat dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, každý den v přibližně stejnou dobu.

Přídavná léčba a monoterapie (od 16 let)

- **Dospělí (≥ 18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg:**
Doporučená dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.
Pokud začínáte užívat Levetiracetam ratiopharm poprvé, Váš lékař Vám předepíše nižší **dávku** během 2 týdnů předtím, než Vám předepíše nejnižší denní dávku.
Příklad: Jestliže má být Vaše denní dávka 1 000 mg, Vaše snížená počáteční dávka bude 1 tableta 250 mg ráno a 1 tableta 250 mg večer a dávka se bude postupně zvyšovat až do dosažení 1 000 mg denně po 2 týdnech.
- **Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:**
Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Levetiracetam ratiopharm podle tělesné hmotnosti a dávky.

Dávka pro kojence (1-23 měsíců) a děti (2-11 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:

Váš lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Levetiracetam ratiopharm podle Vašeho věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok je nejvhodnější léková forma pro kojence a děti do 6 let a pro děti a dospívající (6-17 let) s tělesnou hmotností pod 50 kg a pokud tablety neumožňují přesné dávkování.

Podávání

Spolkněte tabletu přípravku Levetiracetam ratiopharm s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody). Přípravek Levetiracetam ratiopharm můžete užívat s jídlem i bez jídla. Při užívání tablet ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

Doba léčby

- Levetiracetam ratiopharm je určen k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Levetiracetam ratiopharm 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 tablet přípravku Levetiracetam ratiopharm, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Levetiracetam ratiopharm jsou: ospalost, motorický neklid, agresivita, snížení bdělosti, útlum dýchání a koma.

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Levetiracetam ratiopharm

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku Levetiracetam ratiopharm, vyhledejte svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Levetiracetam ratiopharm

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

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 a k poškození dalších orgánů (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 stavů, 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 poškození mozku (encefalopatie).

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 a závratě vyskytovat častěji. Tyto účinky by se měly časem snižovat.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- somnolence (ospalost), 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, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a elánu), třes (mimovolní chvění)
- vertigo (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, nevolnost
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek
- úbytek tělesné hmotnosti, přibývání na váze
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, projevy náhlé úzkosti, emoční nestabilita/výkyvy nálady, neklid
- amnézie (ztráta paměti), poruchy paměti (zapomnětlivost), poruchy koordinace/ataxie (porucha koordinace pohybů), parestezie (brnění), poruchy soustředění (ztráta koncentrace)
- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění

- zvýšené/abnormální hodnoty testů jaterních funkcí
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění
- svalová slabost, myalgie (bolest svalů)
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné alergické reakce (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 (pomale 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, hyperkineze (hyperaktivita)
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny se obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a puchýře na kůži, v ústech, v okolí 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 nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli neželadoucích 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 ratiopharm uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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 ratiopharm obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetam.

Jedna potahovaná tableta přípravku Levetiracetam ratiopharm 250 mg obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Levetiracetam ratiopharm 500 mg obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Levetiracetam ratiopharm 750 mg obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

makrogol 6000, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospondon, celulosový prášek, magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Levetiracetam reatiopharm 250 mg

polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, hlinitý lak modrého indigokarmínu (E132).

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), Makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), Makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460), Makrogol 40 stearát typ I, oxid titaničitý (E171)

Jak přípravek Levetiracetam ratiopharm vypadá a co obsahuje toto balení

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Potahované tablety jsou modré, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně a jsou dodávány v baleních obsahujících 20, 30, 50, 60 nebo 100 potahovaných tablet nebo ve vícenásobném balení (multipack) obsahujícím 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Potahované tablety jsou žluté, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně a jsou dodávány v baleních obsahujících 10, 20, 30, 50, 60 nebo 100 potahovaných tablet nebo ve vícenásobném balení (multipack) obsahujícím 120 (2 balení po 60) nebo 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Potahované tablety jsou světle červené, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně a jsou dodávány v baleních obsahujících 20, 30, 50, 60, 80 nebo 100 potahovaných tablet nebo ve vícenásobném balení (multipack) obsahujícím 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Potahované tablety jsou bílé, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně a jsou dodávány v baleních obsahujících 10, 20, 30, 50, 60 nebo 100 potahovaných tablet nebo ve vícenásobném balení (multipack) obsahujícím 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet..

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo
E-mail: info@ratiopharm.de

Výrobce

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

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

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml perorální roztok levetiracetam

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

1. Co je Levetiracetam ratiopharm a k čemu se používá

Levetiracetam je lék proti epilepsii (lék určený k léčbě záchvatů u nemocných s epilepsií).

Levetiracetam ratiopharm se užívá:

- samostatně u dospělých a dospívajících od 16 let 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 záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- společně s dalšími léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců starších než 1 měsíc
 - myoklonických záchvatů (krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let 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 genetickou příčinu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam ratiopharm užívat

Neužívejte přípravek Levetiracetam ratiopharm

- 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 ratiopharm se poradte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře, který může rozhodnout, zda má být Vaše dávka upravena.
- Jestliže si všimnete pomalého růstu nebo neočekávaného vývoje puberty u svých dětí, prosím, kontaktujte lékaře.

- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Levetiracetam ratiopharm, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak 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 ratiopharm projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Levetiracetam ratiopharm

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 užívání přípravku Levetiracetam ratiopharm se nedoporučuje kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Levetiracetam ratiopharm může narušit Vaši schopnost řídit vozidlo 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 negativně ovlivněna.

Levetiracetam ratiopharm perorální roztok obsahuje methylparaben, propylparaben, draslík a sodík.

Levetiracetam ratiopharm perorální roztok obsahuje methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

Tento přípravek obsahuje 1,2 mmol (nebo 46,65 mg) draslíku v 15 ml. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 15 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Levetiracetam ratiopharm užívá

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

Přípravek Levetiracetam ratiopharm je nutno užívat dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Perorální roztok užívejte 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 ratiopharm 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 ratiopharm, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** a poté budete pokračovat nejvyšší denní dávkou.

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.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam ratiopharm 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 ve věku od 6 měsíců:

Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Levetiracetam ratiopharm 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 10 ml injekční stříkačky, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam ratiopharm se užívá dvakrát denně, ve dvou stejných dávkách, přičemž jednotlivé dávky se pohybují mezi 0,1 ml (10 mg) a 0,3 ml (30 mg) na kg tělesné hmotnosti dítěte. (Příklady dávek jsou uvedeny níže v tabulce.)

Dávka pro děti ve věku od 6 měsíců

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 0,1 ml/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 0,3 ml/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 1 měsíc až méně než 6 měsíců odměřte příslušnou dávku pomocí **1ml** injekční stříkačky, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Přípravek Levetiracetam ratiopharm 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):

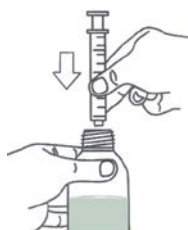
Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 0,07 ml/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 0,21 ml/kg dvakrát denně
4 kg	0,3 ml dvakrát denně	0,85 ml dvakrát denně
5 kg	0,35 ml dvakrát denně	1,05 ml dvakrát denně
6 kg	0,45 ml dvakrát denně	1,25 ml dvakrát denně
7 kg	0,5 ml dvakrát denně	1,5 ml dvakrát denně

Způsob podání

Po odměření správné dávky příslušnou injekční stříkačkou může být perorální roztok Levetiracetam ratiopharm rozředěn ve sklenici vody nebo v kojenecké láhvi. Přípravek Levetiracetam ratiopharm můžete užívat s jídlem i bez jídla. Při užívání ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

Instrukce pro použití:

- Otevřete lahvičku: zatlačte na víčko a otáčejte proti směru hodinových ručiček.
- Vezměte stříkačku a vložte ji do otevřené lahvičky.
Píst musí být celý vtlačen do stříkačky (viz obrázek č.1).



Obrázek č.1.

- Držte pevně lahvičku a stříkačku. Poté otočte lahvičku a stříkačku dnem vzhůru (viz obrázek č.2).



Obrázek č.2

- Naplňte stříkačku tekutinou tahem pístu až ke kalibrační značce odpovídající množství v mililitrech (ml), které Vám předepsal Váš lékař.
- Odpovídající množství roztoku v mililitrech odečtete na začátku silnější části pístu (viz obrázek č.3).



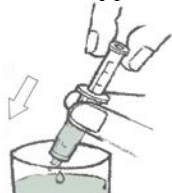
Obrázek č.3

- Jestliže vznikají bubliny, zatlačte píst opět do stříkačky a naplňte stříkačku ještě jednou velmi pomalu.
- Otočte lahvičku a stříkačku zpět do výchozí polohy.
- Vyjměte naplněnou stříkačku z lahvičky (viz obrázek č.4).



Obrázek č.4

- Vyprázdněte stříkačku do sklenice vody zatlačením pístu do stříkačky (viz obrázek č.5).



Obrázek č.5

- Po každém použití uzavřete lahvičku plastovým šroubovacím víčkem.
- Vypijte celý obsah sklenice.
- Umyjte stříkačku čistou vodou opakovaným naplněním a vyprázdněním.

Doba léčby

- Levetiracetam ratiopharm je určen k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Levetiracetam ratiopharm 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 ratiopharm, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Levetiracetam ratiopharm jsou: ospalost, motorický neklid, agresivita, snížení bdělosti, útlum dýchání a kóma.

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Levetiracetam ratiopharm

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku Levetiracetam ratiopharm, vyhledejte svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Levetiracetam ratiopharm

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

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.

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 a k poškození dalších orgánů (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 poškození mozku (encefalopatie).

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 a závratě vyskytovat častěji. Tyto účinky by se měly časem snižovat.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- somnolence (ospalost), 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, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a elánu) třes (mimovolní chvění)
- vertigo (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, nevolnost
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

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

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
závažné alergické reakce (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, hyperkineze (hyperaktivita)
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- 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 nebo lékárníkovi. 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 ratiopharm uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření lahvičky se přípravek může používat 4 měsíce.

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 ratiopharm obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetam. Jeden mililitr obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Pomocnými látkami jsou: methylparaben (E218), propylparaben (E216), monohydrát kyseliny citronové, hydroxid sodný, čištěná voda, draselná sůl acesulfamu (E950), aroma vinných hroznů.

Jak přípravek Levetiracetam ratiopharm vypadá a co obsahuje toto balení

Levetiracetam ratiopharm perorální roztok je čirá tekutina.

300 ml skleněná lahvička přípravku Levetiracetam ratiopharm perorální roztok (pro děti od 4 let, dospívající a dospělé) je zabalena v papírové krabici se stříkačkou o objemu 10 ml se stupnicí po 0,25 ml a adaptérem na stříkačku.

150 ml skleněná lahvička přípravku Levetiracetam ratiopharm perorální roztok (pro kojence od 6 měsíců a děti od 2 do 4 let) je zabalena v papírové krabici se stříkačkou o objemu 3 ml se stupnicí po 0,1 ml a adaptérem na stříkačku.

150 ml skleněná lahvička přípravku Levetiracetam ratiopharm perorální roztok (pro děti od 1 měsíce do 6 měsíců) je zabalena v papírové krabici se stříkačkou o objemu 1 ml se stupnicí po 0,05 ml a adaptérem na stříkačku.

Držitel rozhodnutí o registraci

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo
E-mail: info@ratiopharm.de

Výrobce

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

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

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}

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