

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,06 mg barviva tartrazin (E102).

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,35 mg barviva oranžová žlutá (E110).

Levetiracetam Teva 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.

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

Modrá, podlouhlá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7285“. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

Žlutá, podlouhlá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7286“. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

Oranžová, podlouhlá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7287“. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety

Bílá, podlouhlá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7493“. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam Teva 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 Teva 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 se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (méně než 6 měsíců): snížení dávky nemá překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Lehká	50-79	500-1 000 mg dvakrát denně
Středně těžká	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Těžká	< 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 pacienty s poruchou funkce ledvin.

CLcr v ml/min/1,73 m² může být pro mladé dospívající, děti a kojence odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) 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:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Frekvence podávání(1)	
		Kojenci 1-méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, dětí a dospívající s tělesnou hmotností menší než 50 kg
Normální	≥ 80	7-21 mg/kg dvakrát denně	10-30 mg/kg dvakrát denně
Lehká	50-79	7-14 mg/kg dvakrát	10-20 mg/kg dvakrát

		denně	denně
Středně těžká	30-49	3,5-10,5 mg/kg dvakrát denně	5-15 mg/kg dvakrát denně
Těžká	< 30	3,5-7 mg/kg dvakrát denně	5-10 mg/kg dvakrát denně
Dialyzovaní nemocní v konečném stadiu onemocnění ledvin	-	7-14 mg/kg jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾Pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety se má použít perorální roztok.

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

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

⁽⁴⁾Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 3,5-7 mg/kg .

⁽⁵⁾Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg .

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou 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 lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku podle věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávky.

Léková forma tablet není vhodná pro podávání kojencům a dětem do 6 let. U této populace je vhodnější použít perorální roztok. Dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání dávek nižších než 250 mg. Ve všech těchto případech se má použít perorální roztok.

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu u dětí a dospívajících do 16 let při použití v monoterapii nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

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

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

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

Pro podávání kojencům a dětem do 6 let je vhodnější lékovou formou perorální roztok.

Perorální roztok 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 dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg dvakrát denně s maximální dávkou 750 mg dvakrát denně.

Dávka u dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je ve všech indikacích stejná jako u dospělých. Viz výše uvedený bod týkající se všech indikací u *dospělých* (≥ 18 let) a *dospívajících* (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více.

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

U kojenců se používá léková forma 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 mají být u pacientů sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně má být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) by mělo být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich 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 napětově řízeného sodíkového kanálu (SCN8A) byla hlášena například nedostatečná účinnost nebo zhoršení záchvatů.

Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

Pediatrická populace

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.

Pomocné látky

Sodík

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

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

Tartrazin

Tento přípravek obsahuje barvivo tartrazin (E102), které může vyvolat alergické reakce.

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

Oranžová žluť

Tento přípravek obsahuje barvivo oranžová žluť (E110), které může vyvolat alergické reakce.

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 současných 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, kdy koncentrace methotrexátu v krvi dosahují potenciálně toxických hladin. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi se mají pečlivě monitorovat 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

Ojedinele byly hlášeny případy snížené účinnosti levetiracetamu, když byla podávána osmotická makrogolová projímadla současně s perorálním levetiracetamem. Z tohoto důvodu nemá být brán makrogol perorálně po dobu jedné hodiny před a po dobu jedné hodiny po požití 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 k dispozici omezené údaje. Dostupné údaje jsou ze dvou observačních populačních studií založených na registrech, které byly provedeny převážně na stejném souboru údajů ze severovýchodních zemí. Tyto zahrnovaly více než 1 000 dětí narozených ženám s epilepsií, které byly prenatalně vystaveny monoterapii levetiracetamem, a nenaznačují zvýšené riziko poruch autistického spektra nebo mentálního postižení ve srovnání s dětmi narozenými ženám s epilepsií, které nebyly vystaveny in utero žádnému antiepileptiku. Průměrná doba následného sledování dětí ve skupině s levetiracetamem byla kratší než ve skupině dětí nevystavených žádnému antiepileptiku (např. 4,4 roku oproti 6,8 roku v jedné ze studií).

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 odpovídající klinické sledování.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do lidského 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 fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádná klinická data, potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci 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 hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných, placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených rozšířených 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 TOS</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, emoční labilita/výkyvy nálady, agitace	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně-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			
Srdeční poruchy				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	

<u>MedDRA TOS</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel			
Gastrointestinální poruchy		bolest 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		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 postižením různých orgánových systémů, především jater. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba levetiracetam vysadit.

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu 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 rozšířených 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 rozšířených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

Navíc bylo 101 kojenců ve věku méně než 12 měsíců léčeno v peregistrační studii bezpečnosti. U levetiracetamu 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 %), agitace (časté, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), emoční labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6 %) a letargie (časté, 3,9 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu. U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi časté, 11,7 %) a poruchy koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní 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 vázal na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potenci k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní. U člověka potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum 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 sruzených 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

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

35 kojenců ve věku méně než 1 rok s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 kojenců 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 nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000 -3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi. Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0 % pacientů s levetiracetamem a 72,8 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2 % (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % a 58,5 % pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů měla juvenilní myoklonickou epilepsii. V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající

24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie 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 pohybuje 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 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/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 interakcích s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce levetiracetamu s jinými látkami nebo naopak nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 1 hodin a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakovaném podání. 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 dosáhlo 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 funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku 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 lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců s těžkou poruchou funkce jater byla clearance levetiracetamu snížena o více než 50 % v důsledku současné poruchy renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc až 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, které indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily 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 jatrní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená tělesná hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

Žádné nežádoucí účinky na plodnost samců nebo samic nebyly pozorovány u potkanů v dávce až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v mg/m^2 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 člověka při přepočtu na mg/m^2) 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 člověka při přepočtu na mg/m^2).

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 člověka při přepočtu na mg/m^2).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

kukuřičný škrob
povidon
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, indigokarmín (E132), brilantní modř FCF (E133)

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, indigokarmín (E132), tartrazin (E102), žlutý oxid železitý (E172)

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oranžová žlut' FCF (E110)

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety

hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/PVdC-Al blistry. Velikost balení 20, 30, 50, 60, 100, 120 a 200 potahovaných tablet a 50x1 potahovaná tableta v PVC/PVdC-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

EU/1/11/701/001
EU/1/11/701/002
EU/1/11/701/003
EU/1/11/701/004
EU/1/11/701/005
EU/1/11/701/006
EU/1/11/701/007
EU/1/11/701/029

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

EU/1/11/701/008
EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

EU/1/11/701/015
EU/1/11/701/016
EU/1/11/701/017
EU/1/11/701/018
EU/1/11/701/019
EU/1/11/701/020
EU/1/11/701/021
EU/1/11/701/031

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety

EU/1/11/701/022
EU/1/11/701/023
EU/1/11/701/024
EU/1/11/701/025
EU/1/11/701/026
EU/1/11/701/027
EU/1/11/701/028
EU/1/11/701/032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2011.

Datum posledního prodloužení registrace: 15. červenec 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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Maďarsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Česká republika

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polsko

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek 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

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 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
50x1 potahovaná tableta
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/701/001 30 potahovaných tablet
EU/1/11/701/002 50 potahovaných tablet
EU/1/11/701/003 50x1 potahovaná tableta
EU/1/11/701/004 60 potahovaných tablet
EU/1/11/701/005 100 potahovaných tablet
EU/1/11/701/006 120 potahovaných tablet
EU/1/11/701/007 200 potahovaných tablet
EU/1/11/701/029 20 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

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 NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje barvivo tartrazin E102 (další údaje v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
50x1 potahovaná tableta
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/701/008 30 potahovaných tablet
EU/1/11/701/009 50 potahovaných tablet
EU/1/11/701/010 50x1 potahovaná tableta
EU/1/11/701/011 60 potahovaných tablet
EU/1/11/701/012 100 potahovaných tablet
EU/1/11/701/013 120 potahovaných tablet
EU/1/11/701/014 200 potahovaných tablet
EU/1/11/701/030 20 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

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 NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje barvivo oranžová žlut' E110 (další údaje v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
50x1 potahovaná tableta
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/701/015 30 potahovaných tablet
EU/1/11/701/016 50 potahovaných tablet
EU/1/11/701/017 50x1 potahovaná tableta
EU/1/11/701/018 60 potahovaných tablet
EU/1/11/701/019 100 potahovaných tablet
EU/1/11/701/020 120 potahovaných tablet
EU/1/11/701/021 200 potahovaných tablet
EU/1/11/701/031 20 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

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 NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 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

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
50x1 potahovaná tableta
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/701/022 30 potahovaných tablet
EU/1/11/701/023 50 potahovaných tablet
EU/1/11/701/024 50x1 potahovaná tableta
EU/1/11/701/025 60 potahovaných tablet
EU/1/11/701/026 100 potahovaných tablet
EU/1/11/701/027 120 potahovaných tablet
EU/1/11/701/028 200 potahovaných tablet
EU/1/11/701/032 20 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety

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 NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety
levetiracetam

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety
Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety
Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety
Levetiracetam Teva 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 Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levetiracetam Teva užívat
3. Jak se Levetiracetam Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levetiracetam Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Levetiracetam Teva a k čemu se používá

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

Levetiracetam Teva se používá:

- 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 postihují pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- společně s dalšími antiepileptiky 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 genetické příčiny)

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

Neužívejte přípravek Levetiracetam Teva

- 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 Teva se poraďte se svým lékařem

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře, který může rozhodnout, zda má být dávka upravena.
- Jestliže si všimnete jakéhokoli zpomalení růstu nebo neočekávaného rozvoje puberty u svého dítěte, prosím kontaktujte lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Levetiracetam Teva, 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 Teva projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Levetiracetam Teva

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 u nenarozeného dítěte nelze zcela vyloučit. Dvě studie nenaznačují zvýšené riziko autismu nebo mentálního postižení u dětí narozených matkám léčeným levetiracetamem během těhotenství. Dostupné údaje o vlivu levetiracetamu na vývoj nervové soustavy dětí jsou však omezené.

Kojení se během užívání přípravku Levetiracetam Teva nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Levetiracetam Teva může narušit 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 Teva obsahuje sodík

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

Levetiracetam Teva 500 mg obsahuje tartrazin

Levetiracetam Teva 500 mg obsahuje barvivo tartrazin (E102), které může vyvolat alergické reakce.

Levetiracetam Teva 750 mg obsahuje oranžovou žlut'

Levetiracetam Teva 750 mg obsahuje barvivo oranžová žlut' (E110), které může vyvolat alergické reakce.

3. Jak se Levetiracetam Teva 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 Teva 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 užíváte Levetiracetam Teva poprvé, Váš lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním nejnižší denní dávky 1 000 mg.
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 levetiracetamu 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 levetiracetamu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Perorální roztok je léková forma vhodnější pro kojence a děti do 6 let a pro děti a dospívající (6–17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, a pokud tablety neumožňují přesné dávkování.

Způsob podání

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

Doba léčby

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

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Levetiracetam Teva jsou: ospalost, agitovanost, 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 Teva

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Levetiracetam Teva

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

- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a nadšení), tremor (mimovolní třes)

- závrat' (pocit otáčení)
- kašel
- bolest břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek
- pokles tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, projevy náhlé úzkosti (panické ataky), emoční nestabilita/výkyvy nálady, agitovanost
- 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 a významné 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, zejména 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 Teva 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 Teva obsahuje

- Léčivou látkou je levetiracetam.
Jedna tableta přípravku Levetiracetam Teva 250 mg obsahuje 250 mg levetiracetamu.
Jedna tableta přípravku Levetiracetam Teva 500 mg obsahuje 500 mg levetiracetamu.
Jedna tableta přípravku Levetiracetam Teva 750 mg obsahuje 750 mg levetiracetamu.
Jedna tableta přípravku Levetiracetam Teva 1 000 mg obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: kukuřičný škrob, povidon, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát.
Potahová vrstva: hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, barviva*.

*Barviva jsou:

Potahované tablety 250 mg: brilantní modř FCF (E133) a indigokarmín (E132).

Potahované tablety 500 mg: indigokarmín (E132), tartrazin ((E102) a žlutý oxid železitý (E172).

Potahované tablety 750 mg: žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a oranžová žlut FCF (E110).

Jak přípravek Levetiracetam Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Levetiracetam Teva 250 mg potahované tablety

Modré, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou a vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7285“.

Levetiracetam Teva 500 mg potahované tablety

Žluté, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou a vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7286“.

Levetiracetam Teva 750 mg potahované tablety

Oranžové, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou a vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7287“.

Levetiracetam Teva 1 000 mg potahované tablety

Bílé, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou a vyraženým označením „9“ na jedné straně půlicí rýhy a „3“ na druhé straně půlicí rýhy. Na druhé straně tablety je vyraženo „7493“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Levetiracetam Teva je dostupný ve velikosti balení: 20, 30, 50, 60, 100, 120 a 200 potahovaných tablet a 50 x 1 potahovaná tableta v PVC/PVdC-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobci

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Česká republika

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

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 915359180

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

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