

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Die 250 mg Filmtabletten sind blau, länglich und mit einseitiger Bruchkerbe.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Die 500 mg Filmtabletten sind gelb, oval und mit einseitiger Bruchkerbe.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Die 750 mg Filmtabletten sind hellrot, länglich und mit beidseitiger Bruchkerbe.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Die 1 000 mg Filmtabletten sind weiß, länglich und mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levetiracetam ratiopharm ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Levetiracetam ratiopharm ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.

- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Partielle Anfälle

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

Alle Indikationen

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe "Eingeschränkte Nierenfunktion").

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CL_{cr} in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten ⁽¹⁾	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich ⁽²⁾

⁽¹⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

⁽²⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m² kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz Formel) bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Größe (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit ⁽¹⁾	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich

Schwer	< 30	3.5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0.05 bis 0.10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich (2)(4)	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich (3)(5)

⁽¹⁾ Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

⁽²⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

⁽³⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

⁽⁴⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

⁽⁵⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m² beträgt.

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Tabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kinder unter 6 Jahren geeignet. Für diese Patientengruppe ist Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen zu bevorzugen. Des weiteren ist die verfügbare Tablettenstärke der Tabletten nicht für die Anfangsbehandlung von Kindern unter 25 kg, für Patienten mit Schluckbeschwerden oder für die Anwendung von Dosen unter 250 mg geeignet. In allen diesen Fällen sollte Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Monotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam ratiopharm als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie

Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren ist Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen zu bevorzugen.

Bei Kindern ab 6 Jahren sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht

werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein.

Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam ratiopharm bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren. Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam ratiopharm die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam ratiopharm nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten. Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem

Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexat-Konzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentrationen von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral eingenommenem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert. Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als

1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung von Kindern, die einer Levetiracetam-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Daten aus zwei populationsbasierten Beobachtungs-Registerstudien, die an überwiegend dem gleichen Datensatz aus den nordischen Ländern durchgeführt wurden und mehr als 1 000 Kinder umfassten, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und vor der Geburt einer Levetiracetam-Monotherapie ausgesetzt waren, weisen nicht darauf hin, dass diese Kinder im Vergleich zu Kindern, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und *in utero* keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen oder intellektuelle Behinderung haben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit bei Kindern in der Levetiracetam-Gruppe war kürzer als bei der Gruppe der Kinder ohne Exposition gegenüber einem Antiepileptikum (z. B. 4,4 Jahre versus 6,8 Jahre in einer der Studien).

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sicher gestellt sein.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3 416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von

Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklassse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) ⁽¹⁾ , Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit/ Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität/ Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität/ Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung ⁽²⁾

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklassse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen/Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom ⁽³⁾	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktions test	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut ⁽³⁾	

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklassse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Knochenerkrankungen</u>					
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</u>		Asthenie/Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

⁽¹⁾ Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

⁽²⁾ Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

⁽³⁾ Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen (auch bekannt als Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, DRESS) wurden bei mit Levetiracetam behandelten Patienten selten berichtet. Klinische Manifestationen können sich 2 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung entwickeln. Diese Reaktionen sind in ihrer Ausprägung variabel, gehen aber typischerweise mit Fieber, Ausschlag, einem Gesichtödem, Lymphadenopathien, hämatologischen Auffälligkeiten einher und können mit einer Beteiligung verschiedener Organsysteme, hauptsächlich der Leber, in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion soll Levetiracetam abgesetzt werden.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat verabreicht wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Levetiracetam wurde Somnolenz, Agitation, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag,

die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400-1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000-3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P450-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmt Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P450-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Levetiracetam ratiopharm und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Levetiracetam ratiopharm entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzyminduzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m²) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m²) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von

kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m²). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei $\geq 1\,800$ mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Macrogol 6 000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon A
Cellulosepulver
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten

Hypromellose (E 464), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogolstearat 2 000 Typ 1, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten

Hypromellose (E 464), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogolstearat 2 000 Typ 1, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten

Hypromellose (E 464), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogolstearat 2 000 Typ 1, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen.

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten

Packungen mit 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten

Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 120 (2x60) oder 200 (2x100) Filmtabletten.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten

Packungen mit 20, 30, 50, 60, 80 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten

Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten

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 Filmtabletten

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 Filmtabletten

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 Filmtabletten

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 1,4 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), 0,27 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216) und 3,1 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.
Klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levetiracetam ratiopharm ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Levetiracetam ratiopharm ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Partielle Anfälle

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

Alle Indikationen

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt Kinder und Jugendliche zu beachten.

Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe "Eingeschränkte Nierenfunktion").

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
--------	--	------------------------------

Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten ⁽¹⁾	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich ⁽²⁾

⁽¹⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

⁽²⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m² kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz Formel) bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Größe (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit ⁽¹⁾	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

⁽²⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

⁽³⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

⁽⁴⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

⁽⁵⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m² beträgt.

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Monotherapie

Für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren ist Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen zu bevorzugen. Des weiteren ist die verfügbare Tablettenstärke der Tabletten nicht für die Anfangsbehandlung von Kindern unter 25 kg, für Patienten mit Schluckbeschwerden oder für die Anwendung von Dosen unter 250 mg geeignet. In allen diesen Fällen sollte Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam ratiopharm als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie
Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre)* und *Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich.
Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis um 10 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten 10 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen nicht überschreiten. Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.
Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre)* und *Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

Dosisempfehlungen für Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder und Jugendliche

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) zweimal täglich	180 mg (1,8 ml) zweimal täglich
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) zweimal täglich	300 mg (3 ml) zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) zweimal täglich	450 mg (4,5 ml) zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) zweimal täglich	600 mg (6 ml) zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1 500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 25 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht der bei Erwachsenen.

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 7 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis um 7 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen bis auf die empfohlene Dosis von zweimal täglich 21 mg/kg gesteigert werden.

Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen sollten zweimal täglich 7 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Bei Säuglingen sollte die Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

Dosisempfehlungen für Säuglinge von 1 Monat bis 6 Monate:

Gewicht	Initialdosis: 7 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 21 mg/kg zweimal täglich
4 kg	28 mg (0,3 ml) zweimal täglich	84 mg (0,85 ml) zweimal täglich
5 kg	35 mg (0,35 ml) zweimal täglich	105 mg (1,05 ml) zweimal täglich
7 kg	49 mg (0,5 ml) zweimal täglich	147 mg (1,5 ml) zweimal täglich

Drei Packungsgrößen sind erhältlich:

- Eine 300 ml Flasche mit einer 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für Dosierungen bis zu 1 000 mg Levetiracetam) mit skaliert alle 0,25 ml (entsprechend 25 mg). Diese Packungsgröße sollte bei Kindern ab 4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen verordnet werden.
- Eine 150 ml Flasche mit einer 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für Dosierungen bis zu 300 mg Levetiracetam) skaliert alle 0,1 ml (entsprechend 10 mg). Um eine möglichst genaue Dosierung sicher zu stellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen und Kleinkindern von 6 Monaten bis 4 Jahren verordnet werden.
- Eine 150 ml Flasche mit einer 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für Dosierungen bis zu 100 mg Levetiracetam) skaliert alle 0,05 ml (entsprechend 5 mg). Um eine möglichst genaue Dosierung sicher zu stellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen zwischen 1 und 6 Monaten verordnet werden.

Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen kann in einem Glas Wasser oder einer Babyflasche verdünnt und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam ratiopharm bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren. Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen unter 6 Monaten geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Sonstige Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)

Levetiracetam 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216), die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert).

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält 1,2 mmol (bzw. 46,65 mg) Kalium pro 15 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam ratiopharm die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam ratiopharm nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexat-Konzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentrationen von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral eingenommenem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung von Kindern, die einer Levetiracetam-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Daten aus zwei populationsbasierten Beobachtungs-Registerstudien, die an überwiegend dem gleichen Datensatz aus den nordischen Ländern durchgeführt wurden und mehr als 1 000 Kinder umfassten, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und vor der Geburt einer Levetiracetam-Monotherapie ausgesetzt waren, weisen nicht darauf hin, dass diese Kinder im Vergleich zu Kindern, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und *in utero* keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen oder intellektuelle Behinderung haben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit bei Kindern in der Levetiracetam-Gruppe war kürzer als bei der Gruppe der Kinder ohne Exposition gegenüber einem Antiepileptikum (z. B. 4,4 Jahre versus 6,8 Jahre in einer der Studien).

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sicher gestellt sein.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3 416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklassse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) ⁽¹⁾ , Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit/ Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität/Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung ⁽²⁾
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen/Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom ⁽³⁾	

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklassse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommene s Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut ⁽³⁾	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</u>		Asthenie/Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

⁽¹⁾ Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

⁽²⁾ Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

⁽³⁾ Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen (auch bekannt als Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, DRESS) wurden bei mit Levetiracetam behandelten Patienten selten berichtet. Klinische Manifestationen können sich 2 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung entwickeln. Diese Reaktionen sind in ihrer Ausprägung variabel, gehen aber typischerweise mit Fieber, Ausschlag, einem Gesichtsoedem, Lymphadenopathien, hämatologischen Auffälligkeiten einher und können mit einer Beteiligung verschiedener Organsysteme, hauptsächlich der Leber, in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion soll Levetiracetam abgesetzt werden.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramaten verabreicht wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den

Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Levetiracetam wurde Somnolenz, Agitation, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie:

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden

Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400-1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000-3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P450-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P450-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und die *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Levetiracetam ratiopharm und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Levetiracetam ratiopharm entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzyminduzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m²) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m²) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m²). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei $\geq 1\,800$ mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216)
Acesulfam-Kalium (E 950)

Traubenaroma
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 300 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 10 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 150 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 3 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 150 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 1 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiofarm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>
--

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiofarm 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Siehe Faltschachtel

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:
Siehe Faltschachtel

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Bündel-Faltschachtel für Blisterpackungen ohne *Blue Box*

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

100 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

ratiopharm

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>
--

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten

Bündelpackung: 120 (2 Packungen mit 60) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Siehe Faltschachtel

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:
Siehe Faltschachtel

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Bündel-Faltschachtel für Blisterpackungen ohne *Blue Box*

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

100 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

60 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNSHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNSHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

ratiopharm

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
80 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>
--

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Siehe Faltschachtel

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/024

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:
Siehe Faltschachtel

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Bündel-Faltschachtel für Blisterpackungen ohne *Blue Box*****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 750mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

100 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/024

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

ratiopharm

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Siehe Faltschachtel

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/031

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:
Siehe Faltschachtel

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Bündel-Faltschachtel für Blisterpackungen ohne *Blue Box*

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

100 Filmtabletten
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/031

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
--

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten
Levetiracetam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

ratiopharm

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Flaschen – 300 ml (10 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahre.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

300 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 10 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

300 ml 10 ml ab 4 Jahren

Wie folgt einnehmen:

[Dosierfeld]

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.
Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Etikett für Flaschen – 300 ml (10 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahre.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

300 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 10 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

300 ml 10 ml ab 4 Jahren

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.
Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Flaschen – 150 ml (3 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Kinder von 6 Monaten bis unter 4 Jahren.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

150 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 3 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

150 ml 3 ml 6-48 Monate

Wie folgt einnehmen:

[Dosierfeld]

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.
Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Etikett für Flaschen – 150 ml (3 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Kinder von 6 Monaten bis unter 4 Jahren.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

150 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 3 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

150 ml 3 ml 6-48 Monate

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.
Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Flaschen – 150 ml (1 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Kinder ab 1 Monat bis unter 6 Monaten.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

150 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 1 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

150 ml 1 ml 1-6 Monate

Wie folgt einnehmen:

[Dosierfeld]

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.
Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Etikett für Flaschen – 150 ml (1 ml Dosierpipette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Levetiracetam

Für Kinder ab 1 Monat bis unter 6 Monaten.

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Parabene (E 216, E 218) und Kalium.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

150 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

zum Einnehmen

Verwenden Sie die im Umkarton enthaltene 1 ml Dosierpipette.

[Text für Piktogramm]

150 ml

1 ml

1-6 Monate

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.

Erstes Öffnen:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/702/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird
2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Falls keine äußere Umhüllung verwendet wird

PC:

SN:

NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Levetiracetam ratiopharm 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg Filmtabletten

Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Levetiracetam ratiopharm und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm beachten?
3. Wie ist Levetiracetam ratiopharm einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levetiracetam ratiopharm aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Levetiracetam ratiopharm und wofür wird es angewendet?

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Levetiracetam ratiopharm wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie von:
 - partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von 1 Monat
 - myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie
 - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint)

2. Was sollten sie vor der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm beachten?

Levetiracetam ratiopharm darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Levetiracetam ratiopharm einnehmen.

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Levetiracetam ratiopharm behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

- Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
- Verschlechterung der Epilepsie:
Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.
Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

Kinder und Jugendliche

- Levetiracetam ratiopharm darf nicht zur alleinigen Behandlung (Monotherapie) bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Levetiracetam ratiopharm zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht einnehmen, da es dessen Wirkung herabsetzen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Levetiracetam darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält.

Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zwei Studien weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Autismus oder intellektuelle Behinderung bei Kindern hin, die von Frauen geboren wurden, die während der Schwangerschaft mit Levetiracetam behandelt wurden. Die verfügbaren Daten zu den Auswirkungen von Levetiracetam auf die neurologische Entwicklung bei Kindern sind jedoch begrenzt.

Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam ratiopharm kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

3. Wie ist Levetiracetam ratiopharm einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie die Tabletten in der Anzahl ein, die Ihr Arzt verordnet hat.

Levetiracetam ratiopharm muss zweimal täglich eingenommen werden, einmal morgens und einmal abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Begleittherapie und Monotherapie (ab 16 Jahre)

- **Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:**

Empfohlene Dosierung: zwischen 1 000 mg und 3 000 mg täglich

Zu Beginn der Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm wird Ihr Arzt Ihnen zunächst für zwei Wochen eine **niedrigere Dosis** verschreiben, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.

Beispiel: Bei einer vorgesehenen Tagesdosis von 1 000 mg besteht Ihre verringerte Anfangsdosis aus einer (1) 250-mg-Tablette morgens und einer (1) 250-mg-Tablette abends. Die Dosis wird schrittweise erhöht, um nach 2 Wochen eine Tagesdosis von 1 000 mg zu erreichen.

- **Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:**

Ihr Arzt wird Ihnen die am besten geeignete Darreichungsform von Levetiracetam ratiopharm bezogen auf Gewicht und Dosis verordnen.

Dosierung bei Säuglingen (1 Monat bis 23 Monate) und Kindern (2 bis 11 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:

Ihr Arzt wird die am besten geeignete Darreichungsform von Levetiracetam ratiopharm bezogen auf das Alter, das Gewicht und die benötigte Dosis verordnen.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren, für Kinder und Jugendliche (von 6 bis 17 Jahren), die weniger als 50 kg wiegen, und wenn die genaue Dosierung nicht mit den Filmtabletten erreicht werden kann, eine besser geeignete Darreichungsform.

Art der Einnahme

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein. Sie können Levetiracetam ratiopharm unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Nach der oralen Verabreichung kann Levetiracetam einen bitteren Geschmack hinterlassen.

Dauer der Anwendung

- Levetiracetam ratiopharm ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Levetiracetam ratiopharm so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

- Beenden Sie Ihre Behandlung nicht selbst ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten.

Wenn Sie eine größere Menge von Levetiracetam ratiopharm eingenommen haben, als Sie sollten

Mögliche Nebenwirkungen bei einer zu hohen Dosis Levetiracetam ratiopharm sind Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Verringerung der Aufmerksamkeit, Hemmung der Atmung und Koma. Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben. Ihr Arzt wird die für eine Überdosierung am besten geeignete Behandlung einleiten.

Wenn Sie die Einnahme von Levetiracetam ratiopharm vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Levetiracetam ratiopharm abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Levetiracetam ratiopharm schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Wenn Ihr Arzt entscheidet, die Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm zu beenden, wird er Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:

- Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
- grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), vergrößerten Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe des Körpers (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
- Symptomen wie geringen Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
- ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
- schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen bemerkt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes (Nasopharyngitis), Schläfrigkeit (Somnolenz), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Anorexie (Appetitlosigkeit);
- Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
- Konvulsionen (Krämpfe), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit (Lethargie), Tremor (unwillkürliches Zittern);
- Drehschwindel;
- Husten;
- Bauchschmerzen, Diarrhoe (Durchfall), Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Erbrechen, Übelkeit;
- Rash (Hautausschlag);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;
- Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
- Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Parästhesie (Kribbeln), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
- Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Erhöhte/anormale Werte eines Leberfunktionstests;
- Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
- Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzung.

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Infektion;
- verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
- Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende und bedeutende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
- verringerte Natriumkonzentration im Blut;
- Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Fieberwahn (Delirium);
- Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
- Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
- unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
- Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse);
- Lebersversagen, Hepatitis (Leberentzündung);

- plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);
- Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierte erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
- Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten.

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Levetiracetam ratiopharm aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendendbar“ bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Levetiracetam ratiopharm enthält

Der Wirkstoff ist Levetiracetam.

Eine Filmtablette Levetiracetam ratiopharm 250 mg enthält 250 mg Levetiracetam.

Eine Filmtablette Levetiracetam ratiopharm 500 mg enthält 500 mg Levetiracetam.

Eine Filmtablette Levetiracetam ratiopharm 750 mg enthält 750 mg Levetiracetam.

Eine Filmtablette Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg enthält 1 000 mg Levetiracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Macrogol 6 000, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon A, Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol, Talkum, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Hypromellose (E 464), mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogol-40-Stearat Typ I, Anatas-Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Hypromellose (E 464), mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogol-40-Stearat Typ I, Anatas-Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Hypromellose (E 464), mikrokristalline Cellulose (E 460), Macrogol-40-Stearat Typ I, Titandioxid (E 171)

Wie Levetiracetam ratiopharm aussieht und Inhalt der Packung

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Die Filmtabletten sind blau, länglich und mit Bruchkerbe auf einer Seite und sind in Packungen mit 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten erhältlich.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Die Filmtabletten sind gelb, oval und mit Bruchkerbe auf einer Seite und sind in Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen mit 60) oder 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten erhältlich.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Die Filmtabletten sind hellrot, länglich und mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und sind in Packungen mit 20, 30, 50, 60, 80 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten erhältlich.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Die Filmtabletten sind weiß, länglich und mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und sind in Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten erhältlich.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm

Deutschland

Email: info@ratiopharm.de

Hersteller

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

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 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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Levetiracetam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Levetiracetam ratiopharm und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm beachten?
3. Wie ist Levetiracetam ratiopharm einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levetiracetam ratiopharm aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Levetiracetam ratiopharm und wofür wird es angewendet?

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Levetiracetam ratiopharm wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie von:
 - partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von 1 Monat
 - myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie
 - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint)

2. Was sollten sie vor der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm beachten?

Levetiracetam ratiopharm darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Levetiracetam ratiopharm einnehmen.

- falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Levetiracetam ratiopharm behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

- Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
- Verschlechterung der Epilepsie:
Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.
Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

Kinder und Jugendliche

- Levetiracetam ratiopharm darf nicht zur alleinigen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (Monotherapie) angewendet werden.

Einnahme von Levetiracetam ratiopharm zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht anwenden, da dies die Wirkung herabsetzen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Levetiracetam darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält.

Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zwei Studien weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Autismus oder intellektuelle Behinderung bei Kindern hin, die von Frauen geboren wurden, die während der Schwangerschaft mit Levetiracetam behandelt wurden. Die verfügbaren Daten zu den Auswirkungen von Levetiracetam auf die neurologische Entwicklung bei Kindern sind jedoch begrenzt.

Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam ratiopharm kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

Levetiracetam ratiopharm enthält Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Kalium und Natrium

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216), die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert). Dieses Arzneimittel enthält 1,2 mmol (oder 46,65 mg) Kalium pro 15 ml. Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Levetiracetam ratiopharm einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Levetiracetam ratiopharm ist zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends ungefähr um dieselbe Zeit einzunehmen.

Nehmen Sie die Lösung gemäß den Anweisungen Ihres Arztes ein.

Monotherapie (ab 16 Jahre)

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (ab 16 Jahre):

Messen Sie die entsprechende Dosierung mithilfe der 10 ml-Spritze ab, die der Packung für Patienten ab 4 Jahren beiliegt.

Empfohlene Dosis: Levetiracetam ratiopharm wird zweimal täglich in zwei gleichmäßig verteilten Dosen eingenommen, wobei die jeweilige Dosis zwischen 5 ml (500 mg) und 15 ml (1 500 mg) abzumessen ist.

Wenn Sie mit der Einnahme von Levetiracetam ratiopharm beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen während 2 Wochen eine **niedrigere Dosis** verordnen, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.

Zusatztherapie

Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre):

Messen Sie die entsprechende Dosis mithilfe der 10 ml-Spritze ab, die der Packung für Patienten ab 4 Jahren beiliegt.

Empfohlene Dosis: Levetiracetam ratiopharm wird zweimal täglich in zwei gleichmäßig verteilten Dosen eingenommen, wobei die jeweilige Dosis zwischen 5 ml (500 mg) und 15 ml (1 500 mg) abzumessen ist.

Dosis bei Kindern im Alter von 6 Monaten und älter:

Ihr Arzt wird die angemessenste Darreichungsform von Levetiracetam ratiopharm in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Dosis verordnen.

Für Kinder ab 6 Monaten bis 4 Jahren messen Sie die entsprechende Dosierung mithilfe der 3 ml-Spritze ab, die der Packung beiliegt.

Für Kinder über 4 Jahren messen Sie die entsprechende Dosierung mithilfe der 10 ml-Spritze ab, die der Packung beiliegt.

Empfohlene Dosis: Levetiracetam ratiopharm wird zweimal täglich in zwei gleichmäßig verteilten Dosen eingenommen, wobei die jeweilige Dosis zwischen 0,1 ml (10 mg) und 0,3 ml (30 mg) per kg Körpergewicht des Kindes abzumessen ist. (Dosierungsbeispiele können der nachstehenden Tabelle entnommen werden).

Dosis bei Kindern ab 6 Monaten:

Gewicht	Anfangsdosis: 0,1 ml/kg zweimal täglich	Höchstosis: 0,3 ml/kg zweimal täglich
6 kg	0,6 ml zweimal täglich	1,8 ml zweimal täglich
8 kg	0,8 ml zweimal täglich	2,4 ml zweimal täglich
10 kg	1 ml zweimal täglich	3 ml zweimal täglich
15 kg	1,5 ml zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich
20 kg	2 ml zweimal täglich	6 ml zweimal täglich
25 kg	2,5 ml zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich
Ab 50 kg	5 ml zweimal täglich	15 ml zweimal täglich

Dosis bei Kleinkindern (1 Monat bis unter 6 Monaten):

Für Kinder ab 1 Monat bis unter 6 Monaten messen Sie die entsprechende Dosierung mithilfe der 1 ml-Spritze ab, die der Packung beiliegt.

Empfohlene Dosis: Levetiracetam ratiopharm wird zweimal täglich in zwei gleichmäßig verteilten Dosen eingenommen, wobei die jeweilige Dosis zwischen 0,07 ml (7 mg) und 0,21 ml (21 mg) per kg Körpergewicht des Kleinkindes abzumessen ist. (Dosierungsbeispiele können der nachstehenden Tabelle entnommen werden).

Dosis bei Kleinkindern (1 Monat bis unter 6 Monaten):

Gewicht	Anfangsdosis: 0,07 ml/kg zweimal täglich	Höchstosis: 0,21 ml/kg zweimal täglich
4 kg	0,3 ml zweimal täglich	0,85 ml zweimal täglich
5 kg	0,35 ml zweimal täglich	1,05 ml zweimal täglich
6 kg	0,45 ml zweimal täglich	1,25 ml zweimal täglich
7 kg	0,5 ml zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich

Art der Einnahme

Nach dem Abmessen der korrekten Dosis mit einer entsprechenden Spritze kann die Levetiracetam ratiopharm Lösung zum Einnehmen in einem Glas Wasser oder einer Babyflasche verdünnt werden. Sie können Levetiracetam ratiopharm unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen. Nach der oralen Verabreichung kann Levetiracetam einen bitteren Geschmack hinterlassen.

Anleitung zum Einnehmen:

- Öffnen der Flasche: Drücken Sie auf den Schraubverschluss und drehen Sie ihn gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie die Applikationsspritze und stecken Sie sie in die Öffnung der Flasche. Dafür muss der Kolben vollständig in die Applikationsspritze geschoben sein. (Abbildung ①)



①

- Halten Sie Flasche und Applikationsspritze sicher zusammen und drehen Sie beides auf den Kopf (Abbildung ②).



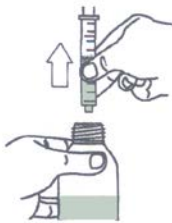
②

- Füllen Sie die Applikationsspritze mit der Lösung indem Sie den Kolben bis zu der Markierung in Millilitern (ml) herausziehen, die der vom Arzt verschriebenen Dosis entspricht.
- Sie können die entsprechende Menge in ml am Anfang des dickeren Teils des Kolbens erkennen (Abbildung ③).



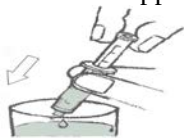
③

- Drücken Sie den Kolben wieder zurück in die Applikationsspritze, um eventuelle Luftblasen zu entfernen, und füllen Sie die Applikationsspritze nochmals langsamer.
- Drehen Sie die Flasche und die gefüllte Applikationsspritze zurück in die Ausgangsposition
- Entfernen Sie die Applikationsspritze von der Flasche (Abbildung ④).



④

- Entleeren Sie den Inhalt der Applikationsspritze in ein Glas Wasser, indem Sie den Kolben in die Applikationsspritze drücken (Abbildung ⑤).



⑤

- Verschließen Sie nach jedem Gebrauch die Flasche mit dem Schraubverschluss.
- Trinken Sie das Glas vollständig aus.
- Spülen Sie die Applikationsspritze mit klarem Wasser, indem Sie sie wiederholt füllen und entleeren.

Dauer der Anwendung

- Levetiracetam ratiopharm ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Levetiracetam ratiopharm so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie Ihre Behandlung nicht selbst ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten.

Wenn Sie eine größere Menge von Levetiracetam ratiopharm eingenommen haben, als Sie sollten

Mögliche Nebenwirkungen bei einer zu hohen Dosis Levetiracetam ratiopharm sind Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Verringerung der Aufmerksamkeit, Hemmung der Atmung und Koma. Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Levetiracetam ratiopharm als vorgeschrieben eingenommen haben. Ihr Arzt wird die für eine Überdosierung am besten geeignete Behandlung einleiten.

Wenn Sie die Einnahme von Levetiracetam ratiopharm vergessen haben

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Levetiracetam ratiopharm abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung sollte Levetiracetam ratiopharm schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Levetiracetam ratiopharm beenden, wird er/sie Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen der Einnahme geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:

- Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
- grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), vergrößerten Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe des Körpers (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
- Symptomen wie geringen Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
- ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblätternder Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
- schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen bemerkt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes (Nasopharyngitis), Schläfrigkeit (Somnolenz), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Anorexie (Appetitlosigkeit);
- Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
- Konvulsionen (Krämpfe), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Lethargie (Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit), Tremor (unwillkürliches Zittern);
- Drehschwindel;
- Husten;
- Bauchschmerzen, Diarrhoe (Durchfall), Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Erbrechen, Übelkeit;
- Rash (Hautausschlag);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;
- Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
- Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Parästhesie (Kribbeln), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
- Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- Erhöhte/anormale Werte eines Leberfunktionstests;
- Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
- Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzung.

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Infektion;
- verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
- Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende und bedeutende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
- verringerte Natriumkonzentration im Blut;
- Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Fieberwahn (Delirium);
- Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
- Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
- unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
- Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse);
- Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung);
- plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);
- Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierte erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
- Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;

- Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten.

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Levetiracetam ratiopharm aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Levetiracetam ratiopharm enthält

Der Wirkstoff ist Levetiracetam. 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam

Die sonstigen Bestandteile sind: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser, Acesulfam-Kalium (E 950), Traubenaroma

Wie Levetiracetam ratiopharm aussieht und Inhalt der Packung

Levetiracetam ratiopharm Lösung zum Einnehmen ist eine klare Flüssigkeit.

Die 300 ml-Glasflasche von Levetiracetam ratiopharm Lösung zum Einnehmen (für Kinder ab 4 Jahre, Jugendliche und Erwachsene) ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (alle 0,25 ml skaliert) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Die 150 ml-Glasflasche von Levetiracetam ratiopharm Lösung zum Einnehmen (für Säuglinge ab 6 Monate und Kinder von 2 bis 4 Jahren) ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (alle 0,1 ml skaliert) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Die 150 ml-Glasflasche von Levetiracetam ratiopharm Lösung zum Einnehmen (für Säuglinge ab 1 Monat bis unter 6 Monaten) ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (alle 0,05 ml skaliert) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Deutschland
e-mail: info@ratiopharm.de

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

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

France

Portugal

Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.