

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Kabi 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 5 mg levetiracetamu.

Jedna 100ml lahvička obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 3,50 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze).

Čirá bezbarvá tekutina.

pH: 5,0 – 6,0

Osmolalita: 270 – 360 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Levetiracetam Kabi je indikován jako přídatná terapie

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

Přípravek Levetiracetam Kabi je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba levetiracetamem může být zahájena buď intravenózním nebo perorálním podáním.

Přechod z intravenózního na perorální podání nebo naopak může být proveden přímo bez titrace.

Celková denní dávka a dávkovací interval mají být zachovány.

Parciální záchvaty

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

Všechny indikace

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně. Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

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

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

Délka léčby

Nejsou žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu trvajícím déle než 4 dny.

Ukončení léčby

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

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

Cl_{cr} se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla (*body surface area*, BSA):

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

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

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální funkce	≥ 80	500 - 1500 mg dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	500 - 1000 mg dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	250 - 750 mg dvakrát denně
Těžká porucha	<30	250 - 500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500 - 1000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

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

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

U mladých dospívajících a dětí lze hodnotu Cl_{cr} v ml/min/1,73 m² odhadnout ze stanovení hladin sérového kreatininu (mg/dl) s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

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

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
		Děti od 4 let a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Normální funkce	≥80	10-30 mg/kg (2 až 6 ml/kg) dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	10-20 mg/kg (2 až 4 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	5-15 mg/kg (1 až 3 ml/kg) dvakrát denně
Těžká porucha	<30	5-10 mg/kg (1 až 2 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	-	10-20 mg/kg (2 až 4 ml/kg) jednou denně ⁽¹⁾⁽²⁾

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

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávku nijak upravovat.

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

Pediatrická populace

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

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu v monoterapii u dětí a dospívajících do 16 let nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Dospívající (ve věku 16 a 17 let) s tělesnou hmotností od 50 kg s parciálními záchvaty se sekundární

generalizací nebo bez ní s nově diagnostikovanou epilepsi.

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

Přídavná terapie pro děti (4-11 let) a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

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

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

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

Doporučená dávka pro děti a dospívající:

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

⁽¹⁾ U dětí s tělesnou hmotností 25 kg nebo nižší má být přednostně léčba zahájena levetiracetamem ve formě perorálního roztoku o síle 100 mg/ml.

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

Přídavná terapie pro kojence a děti mladší než 4 roky

Bezpečnost a účinnost infuzního roztoku levetiracetamu u kojenců a dětí mladších než 4 roky nebyly dosud stanoveny.

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

Způsob podání

Přípravek Levetiracetam Kabi je určen pouze k intravenóznímu podání. Připravený roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Není nutné jej dále ředit a má být podán intravenózně během 15minutové intravenózní infuze.

Upozornění: Koncentrace se liší od jiných přípravků obsahujících levetiracetam určených k intravenóznímu podání.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

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

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. U pacientů, u nichž se objeví závažná slabost, pyrexie, rekurentní infekce nebo porucha koagulace, se doporučuje vyšetření kompletního krevního obrazu (viz bod 4.8).

Sebevražda

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

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

Abnormální a agresivní chování

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

Zhoršení epileptických záchvatů

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

Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu

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

Pediatrická populace

Dostupné údaje u dětí nenaznačovaly vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobé účinky u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a fertilitu zatím nejsou známy.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,50 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 17,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

Stejně jako u dospělých není ani u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den žádný důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku. Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4-17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. I když údaje naznačují, že

antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %, dávku není třeba upravovat.

Probenecid

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

Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny nebo prodloužení doby, kdy jsou tyto hladiny dosahovány. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi mají být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

Perorální antikoncepce a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorální antikoncepce ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k opětovnému výskytu záchvatů (*breakthrough seizure*), které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávaných antiepileptících.

Těhotenství

Velké množství údajů z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko závažných vrozených malformací.

O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii levetiracetamem jsou k dispozici omezené údaje. Dostupné údaje jsou ze dvou observačních populačních studií založených na registrech, které byly provedeny převážně na stejném souboru údajů ze severských zemí. Tyto zahrnovaly více než 1000 dětí narozených ženám s epilepsií, které byly prenatálně vystaveny monoterapii levetiracetamem, a nenaznačují zvýšené riziko poruch autistického spektra nebo mentálního postižení ve srovnání s dětmi narozenými ženám s epilepsií, které nebyly vystaveny *in utero* žádnému antiepileptiku. Průměrná doba následného sledování dětí ve skupině s levetiracetamem byla kratší než ve skupině dětí nevystavených žádnému antiepileptiku (např. 4,4 roku oproti 6,8 roku v jedné ze studií).

Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během těhotenství byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru těhotenství (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem těhotenství). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit dostatečné klinické sledování těhotných žen.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie. Vzhledem k omezené expozici intravenózního podání levetiracetamu a vzhledem k tomu, že perorální a intravenózní lékové formy přípravku jsou bioekvivalentní, budou se informace o bezpečnosti intravenózního levetiracetamu odkazovat na perorální podání levetiracetamu.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a infestace</u>	nazofaryngitida			infekce	
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy imunitního systému</u>				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita	

				(včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<u>Psychiatrické poruchy</u>		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, porucha osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně-kompulzivní porucha ⁽²⁾
<u>Poruchy nervového systému</u>	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom ⁽³⁾	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozmazané vidění		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				prodloužení intervalu QT na EKG	
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida	

<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida	
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi ⁽³⁾	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		astenie/únava			
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			poranění		

⁽¹⁾ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

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

⁽³⁾ Prevalence je významně vyšší u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Multiorgánové hypersenzitivní reakce

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

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu. U některých případů pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně.

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

Pediatriká populace

Celkem 190 pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. Šedesát z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Léčba předávkování

Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Léčivá látka, levetiracetam, je pyrrolidonový derivát (S-enantiomer α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptících.

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

U člověka potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze souhrnných údajů bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s 1000 mg, 2000 mg resp. 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

Pediatrická populace

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

35 kojenců ve věku do méně než 1 roku s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 pacientů bylo ve věku < 6 měsíců.

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů ve věku od 16 let s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1000-3000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi.

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

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

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

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

V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (*grand mal*) po probuzení). V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednorázová dávka 1500 mg levetiracetamu naředěná ve 100 ml kompatibilního ředícího roztoku a podaná intravenózní infuzí po dobu

15 minut je bioekvivalentní s 1500 mg levetiracetamu užitého perorálně ve formě tří tablet po 500 mg.

Byly hodnoceny intravenózní dávky do 4000 mg naředěné ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného podané infuzí během 15 minut a dávky do 2500 mg naředěné ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu

sodného podané infuzí během 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil neidentifikoval žádné bezpečnostní riziko.

Levetiracetam je vysoce solubilní a permeabilní látka. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Po opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1500 mg v intravenózní infuzi dvakrát denně po dobu 4 dnů.

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

Dospělí a dospívající

Distribuce

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) pozorovaná u 17 subjektů po jednorázovém intravenózním podání 1500 mg v 15minutové infuzi byl 51 ± 19 $\mu\text{g/ml}$ (aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka) Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

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

Biotransformace

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

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

Další neidentifikované složky představovaly pouze 0,6 % dávky.

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

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

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

Eliminace

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

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

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

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Farmakokinetika levetiracetamu po intravenózním podání nebyla u pediatrických pacientů zkoumána. Na druhé straně, na základě farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospělých po intravenózním podání a farmakokinetiky u dětí po perorálním podání lze očekávat, že expozice levetiracetamu (tj. plocha pod křivkou (AUC)) je po intravenózním a perorálním podání pediatrickým pacientům ve věku od 4 do 12 let podobná.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/den. Dávka 1800 mg/kg/den vedla ke značné maternální toxicitě a ke snížení fetální hmotnosti, spojené se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/skeletálními anomáliemi.

NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m²).

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

Studie s novorozеныmi a juvenilními zvířaty neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trihydrát natrium-acetátu
chlorid sodný
ledová kyselina octová (k úpravě pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření je nutno přípravek ihned použít.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní roztok je dodáván v 100ml lahvičkách z LDPE s víčkem s pryžovou zátkou umožňující zavedení jehly nebo hrotu, lahvičky jsou uloženy v papírových krabičkách.

Velikost balení: 10 nebo 40 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pouze k jednorázovému použití.

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Nepoužívejte roztok, pokud obsahuje jakékoli viditelné částice.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o.
Na Strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/434/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 5. 2026