

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 19 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Keppra 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 juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Keppra koncentrát je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba přípravkem Keppra může být zahájena buď intravenózním nebo perorálním podáním.

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

Monoterapie pro dospělé a dospívající od 16 let

Doporučená počáteční dávka je 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech užívání by měla být zvýšena na terapeutickou dávku 500 mg dvakrát denně. Dávka může být dále zvyšována o 250 mg dvakrát denně každé dva týdny v závislosti na klinické odpovědi. Maximální dávka je 1500 mg dvakrát denně.

Přídavná terapie pro dospělé (≥18 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

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 hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka by se měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

Úprava dávky u dospělých a dospívajících pacientů s hmotností nad 50 kg s poruchou renálních funkcí:

| Stupeň | Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²) | Dávka a frekvence podávání |
|---|--|--|
| Normální | ≥ 80 | 500-1 500 mg dvakrát denně |
| Lehký | 50-79 | 500-1 000 mg dvakrát denně |
| Středně těžký | 30-49 | 250-750 mg dvakrát denně |
| Těžký | < 30 | 250-500 mg dvakrát denně |
| Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾ | - | 500-1 000 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 s dospělými s poruchou funkce ledvin.

CL_{Cr} v ml/min/1,73 m² může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající a děti s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

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

Úprava dávkování pro děti a dospívající pacienty s hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

| Stupeň | Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²) | Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾ |
|--|--|--|
| | | Děti od 4 let a dospívající s hmotností pod 50 kg |
| Normální | ≥80 | 10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně |
| Lehký | 50-79 | 10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně |
| Středně těžký | 30-49 | 5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně |
| Těžký | <30 | 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně |
| Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin | -- | 10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ⁽¹⁾⁽²⁾ |

⁽¹⁾ Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí není třeba dávku nijak upravovat. U nemocných s těžkou poruchou jaterních funkcí může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat renální nedostatečnost. Proto se při hodnotě clearance kreatininu <60 ml/min/1,73 m² doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

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

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku Keppra u dětí a dospívajících do 16 let nebyly u monoterapie ještě stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

Přídavná terapie pro děti (4-11 let) a dospívající (12-17 let) s 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 by neměla překročit zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny. Měla by být použita nejnižší účinná dávka.

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

Doporučená dávka pro děti a dospívající:

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

⁽¹⁾ U dětí s hmotností 25 kg nebo méně by měla být přednostně léčba zahájena perorálním roztokem Kepra 100 mg/ml.

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

Přídatná terapie pro kojence a děti mladší než 4 roky

Bezpečnost a účinnost infuzního koncentráту Kepra u kojenců a dětí mladších než 4 roky nebyly ještě stanoveny.

Údaje dostupné v současné době jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nebylo rozhodnuto o dávkování.

Způsob podání

Koncentrát Kepra je určen jen k intravenóznímu podání a doporučená dávka musí být rozpuštěna v nejméně 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podána intravenózně v 15minutové infuzi (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

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

U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést zhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

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

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

Sebevražda

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

Z tohoto důvodu by u pacientů měly být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) by mělo být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/nebo sebevražedných představ či chování.

Pediatrická populace

Dostupné údaje u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý účinek u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost zatím není znám.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mmol (tj. 57 mg) sodíku v maximální jednotlivé dávce (0,8 mmol (nebo 19 mg) v jedné injekční lahvičce). To je třeba vzít v úvahu u pacientů s kontrolovaným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

Stejně jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4-17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. I když údaje naznačují, že antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %, dávku není třeba upravovat.

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Koncentrace uvedeného metabolitu však zůstává nízká. Lze očekávat, že ostatní léčivé přípravky vylučované aktivní tubulární sekrecí by také mohly snižovat renální clearance metabolitu. Účinek levetiracetamu na probenecid nebyl studován a účinek levetiracetamu na další aktivně vylučované léčivé přípravky, např. NSA, sulfonamidy a methotrexát, není znám.

Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení (prodloužení) doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi by měly být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

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 záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (AE) může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

Těhotenství

Velké množství dat z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko velkých vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii přípravkem Keppra jsou jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však nenaznačují zvýšené riziko poruch nebo zpoždění neurologického vývoje.

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

Fyziologické změny během gravidity mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závrať. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 146 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

| <u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u> | <u>Frekvence</u> | | | |
|---|-----------------------------|--|---|--|
| | <u>Velmi časté</u> | <u>Časté</u> | <u>Méně časté</u> | <u>Vzácné</u> |
| <u>Infekce a</u> <u>infestace</u> | nazofaryngitida | | | infekce |
| <u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u> | | | trombocytopenie leukopenie | pancytopenie neutropenie agranulocytóza |
| <u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u> | | | | léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe) |
| <u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u> | | anorexie | snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti | hyponatremie |
| <u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u> | | deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost | sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost | dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium |
| <u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u> | somnolence, bolest hlavy | konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes | amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti | choreoatetóza ⁽¹⁾ dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie |
| <u>Poruchy oka</u> | | | diplopie, rozostřené vidění | |
| <u>Poruchy ucha a</u> <u>labyrintu</u> | | vertigo | | |
| <u>Respirační,</u> <u>hrudní a</u> <u>mediastinální</u> <u>poruchy</u> | | kašel | | |

| <u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> | <u>Frekvence</u> | | | |
|---|--------------------|---|---|--|
| | <u>Velmi časté</u> | <u>Časté</u> | <u>Méně časté</u> | <u>Vzácné</u> |
| <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* |
| <u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u> | | astenie/ únava | | |
| <u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u> | | | poranění | |

* Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu. Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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

Pediatrická populace

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

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

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatriká 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 hodnocení protokolu se přípravek Keppra se neodlišoval (nebyl inferiorní) než placebo s ohledem na změnu od výchozího stavu ve skóre Leiter-R na pozornost a paměť, složeném skóre k hodnocení paměti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítka agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování přípravkem Keppra 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-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

Mechanismus účinku

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

In vitro studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. 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 potenci k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myši. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl 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 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

Pediatrická populace

U 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 byl levetiracetam užíván ve fixní dávce 60 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek. 44,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 11,4 % pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2 % pacientů bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni

k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi. Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0 % pacientů s levetiracetamem a 72,8 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % a 58,5 % pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

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

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

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 po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednorázová dávka 1 500 mg levetiracetamu rozpuštěná ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podaná intravenózně během 15 minut je bioekvivalentní s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálně ve třech tabletách po 500 mg.

Byly hodnoceny intravenózní dávky do 4 000 mg rozpuštěné ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného podané infuzí během 15 minut a dávky do 2 500 mg rozpuštěné ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného podané infuzí během 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil neidentifikoval žádné bezpečnostní riziko.

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1 500 mg v intravenózní infuzi dvakrát denně po dobu 4 dnů. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiální 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 1 500 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 v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P_{450} nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P_{450} u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

Eliminace

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

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

Kumulativní vylučování levetiracetamu močí během prvních 48 hodin 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 clearancí kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha 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 přípravku Keppra podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním selháním byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodin.
Frakční vylučování levetiracetamu během typické 4hodinové dialýzy činilo 51 %.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Farmakokinetika levetiracetamu u dětí nebyla zkoumána po intravenózním podání. 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 podání perorálním a intravenózním u dětí 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 byla přibližně o 30 % vyšší než u dospělých s epilepsií.

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

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myši, 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, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti, spojenému s hraničním nárůstem počtu kostních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani ke zvýšení výskytu malformací. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla 3 600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální

hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m²).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥ 1 800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj mláďat F1 až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

natrium-acetát
kyselina octová 99%
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Podmínky uchování naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml skleněná injekční lahvička (třídy I) uzavřená polytetrafluoroethylenovou šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou nebo nepotahovanou šedou bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníko/propylenovým odtrhovacím víčkem.
Jedna krabička obsahuje 10 injekčních lahviček.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

V tabulce 1 je uveden návod k přípravě a podání přípravku Keppra koncentrát pro infuzní roztok k dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg a 3 000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Tabulka 1. Příprava a podání Kepra koncentrát pro infuzní roztok:

| Dávka | Použitý objem | Objem rozpouštědla | Doba infuze | Frekvence podávání | Celková denní dávka |
|----------|---|--------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| 250 mg | 2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky) | 100 ml | 15 minut | dvakrát denně | 500 mg/den |
| 500 mg | 5 ml (jedna 5ml injekční lahvička) | 100 ml | 15 minut | dvakrát denně | 1 000 mg/den |
| 1 000 mg | 10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky) | 100 ml | 15 minut | dvakrát denně | 2 000 mg/den |
| 1 500 mg | 15 ml (tři 5ml injekční lahvičky) | 100 ml | 15 minut | dvakrát denně | 3 000 mg/den |

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Bylo zjištěno, že Kepra koncentrát pro infuzní roztok je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin při smísení s následujícími rozpouštědly a při uchování v PVC vacích při kontrolované pokojové teplotě 15-25°C.

Rozpouštědla:

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

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/030
EU/1/00/146/033

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU 03/2019

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