

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrá, podlouhlá s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „250“ na jedné straně.

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, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Přídatná 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 denní dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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 alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1000 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⁾	-	500-1000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

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

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

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

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

ks=0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku; ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pro dávky nižší než 250 mg a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok Keppra.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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.

Léková forma tablety není vhodná pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku Keppra. Navíc dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá Keppra perorální roztok.

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 kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg

Keppra perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

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 kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrát denně	600 mg (6 ml) dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

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

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

Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka by se měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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

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

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

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu nebyly dostatečně ověřeny u dětí s epilepsií do 1 roku. Klinických studií se účastnilo pouze 35 kojenců mladších než 1 rok s parciálními záchvaty a pouze 13 z nich bylo ve věku <6 měsíců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na vstřebávání levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. 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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta,insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens- Johnsonův syndrom, multiformní erytém

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se přípravek Keppra neodlišoval (nebyl horší) 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 emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené následné 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60% a primárního metabolitu 74%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů. *In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

Pediatrická populace

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

U dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondentů, tj. procento pacientů s $\geq 50\%$ poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů léčených placebem bylo považováno za respondenty. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6% pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8% bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 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 přídavnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

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

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

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3% pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50%. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/ml po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

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

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P₄₅₀ u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny), a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka

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

U potkanů nebyly v dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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 výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Keppra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

sodná sůl kroskarmelosy
makrogol 6000
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 85F20694:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry vložené do papírové krabičky, obsahující 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Al/PVC perforované blistry jednodávkové vložené do papírové krabičky, obsahující 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „500“ na jedné straně.

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, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Přídatná 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 denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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 alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1000 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⁾	-	500-1000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

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

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

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

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

$k_s=0,45$ pro donošené kojence do 1 roku věku; $k_s=0,55$ pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; $k_s=0,7$ pro dospívající chlapce

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pro dávky nižší než 250 mg a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok Keppra.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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 hepatálních 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.

Léková forma tablety není vhodná pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku Keppra. Navíc dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá Keppra perorální roztok.

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 kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg

Keppra perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

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 kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrát denně	600 mg (6 ml) dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

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

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

Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka se podává rozdělená do dvou stejných dávek.

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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, 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; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience.

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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

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

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

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu nebyly dostatečně ověřeny u dětí s epilepsií do 1 roku. Klinických studií se účastnilo pouze 35 kojenců mladších než 1 rok s parciálními záchvaty a pouze 13 z nich bylo ve věku <6 měsíců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na vstřebávání levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik 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 i koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. 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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens- Johnsonův syndrom, multiformní erytém

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující hodnocení protokolu se přípravek Keppra se neodlišoval (nebyl horší) 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 přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené sledovací 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60% a primárního metabolitu 74%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů. *In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

Pediatrická populace

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

U dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondentů, tj. procento pacientů s $\geq 50\%$ poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů léčených placebem bylo považováno za respondenty. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6% pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8% bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 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% subjektů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

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

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

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3% pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50%. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/ml po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

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

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

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

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakci s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny) a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity 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 v dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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 výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Keppra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

sodná sůl kroskarmelosy
makrogol 6000
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 85F32004:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry, vložené do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Al/PVC perforované blistry jednodávkové vložené do papírové krabičky, obsahující 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 750 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,19 mg oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžová, podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „750“ na jedné straně.

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, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Přídatná 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 denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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 alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1000 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⁾	-	500-1000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

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

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

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

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

ks=0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku; ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pro dávky nižší než 250 mg a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok Keppra.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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.

Léková forma tablety není vhodná pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku Keppra. Navíc dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá Keppra perorální roztok.

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 kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg

Keppra perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

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 kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka :	Maximální dávka:
	10 mg/kg dvakrát denně	30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrát denně	600 mg (6 ml) dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

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

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

Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, 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; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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

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

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

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu nebyly dostatečně ověřeny u dětí s epilepsií do 1 roku. Klinických studií se účastnilo pouze 35 kojenců mladších než 1 rok s parciálními záchvaty a pouze 13 z nich bylo ve věku <6 měsíců.

Pomocné látky

Keppra 750 mg potahované tablety obsahuje barvivo E110, které může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na vstřebávání levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojená s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence.

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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenii/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se přípravek Keppra neodlišoval (nebyl horší) 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 emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené následné 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 **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60% a primárního metabolitu 74%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. 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 potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

Pediatrická populace

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

U dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

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

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 v dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi.

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

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

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

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

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3% pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50% . Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně. Maximálních koncentrací ($C_{\max}$) ve výši 31 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/ml po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně. Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici. Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře 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, digoxínem a warfarínem neukazují, že by *in vivo* se 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny) a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity 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 v dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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/kostními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m²).

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

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

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Kepra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

sodná sůl kroskarmelosy
makrogol 6000
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 85F23452:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171),
makrogol 3350
mastek
hlinitý lak oranžové žluti (E110)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry, vložené do papírové krabičky obsahující 20, 30, 50, 60, 80, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Al/PVC perforované blistry jednodávkové vložené do papírové krabičky, obsahující 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „1 000“ na jedné straně.

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, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Přídatná 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 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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 s hmotností alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min.1,73m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	>80	500-1500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1000 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 úvodní dávku 750 mg.

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

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

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

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

ks=0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku; ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pro dávky nižší než 250 mg a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok Keppra.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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.

Léková forma tablety není vhodná pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku Keppra. Navíc dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá Keppra perorální roztok.

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 kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg

Keppra perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

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 kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka :	Maximální dávka:
	10 mg/kg dvakrát denně	30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrát denně	600 mg (6 ml) dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

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

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

Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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

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

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

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu nebyly dostatečně ověřeny u dětí s epilepsií do 1 roku. Klinických studií se účastnilo pouze 35 kojenců mladších než 1 rok s parciálními záchvaty a pouze 13 z nich bylo ve věku <6 měsíců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na vstřebávání levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. 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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea,		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se přípravek Keppra neodlišoval (nebyl horší) 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 emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené následné 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 **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60% a primárního metabolitu 74%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. 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 potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myši. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

Pediatrická populace

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

U dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondentů, tj. procento pacientů s $\geq 50\%$ poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů léčených placebem bylo považováno za respondenty. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6% pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8% bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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 v dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi. Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0% pacientů s levetiracetamem a 72,8% pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6% a 58,5% pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

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

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

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3% pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50%. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorálního podání levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/ml po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

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

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

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

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém perorálním podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny) a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nabyly 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 v dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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 výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Keppra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

sodná sůl kroskarmelosy

makrogol 6000

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 85F18422:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry, vložené do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Al/PVC perforované blistry jednodávkové vložené do papírové krabičky, obsahující 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml perorálního roztoku obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 2,7 mg methylparabenu (E218), 0,3 mg propylparabenu (E216) a 300 mg roztoku maltitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá kapalina.

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, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Přídatná 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	>80	500-1500 mg dvakrát denně
Mírný	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 úvodní dávku 750 mg.

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

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

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

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

ks=0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku; ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně ^{(2) (4)}	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Pro dávky nižší než 250 mg a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok Keppra.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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.

Keppra, perorální roztok, se upřednostňuje pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. Navíc dávka dostupných sil tablet není vhodná pro děti s hmotností nižší než 25 kg, tablety nejsou vhodné pro pacienty s problémy s polykáním tablet nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech případech výše se používá Keppra perorální roztok.

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 kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 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 dávkování pro kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka :	Maximální dávka:
	10 mg/kg dvakrát denně	30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dvakrát denně	600 mg (6 ml) dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1 500 mg dvakrát denně

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

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

Přidatná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

Počáteční terapeutická dávka je 7 mg/kg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 21 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky by neměla překročit zvýšení nebo snížení o 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny. Měla by být použita nejnižší účinná dávka.

U kojenců by léčba měla být zahájena perorálním roztokem přípravku Keppra 100 mg/ml.

Doporučená dávka pro kojence ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců:

Hmotnost	Počáteční dávka :	Maximální dávka:
	7 mg/kg dvakrát denně	21 mg/kg dvakrát denně
4 kg	28 mg (0,3 ml) dvakrát denně	84 mg (0,85 ml) dvakrát denně
5 kg	35 mg (0,35 ml) dvakrát denně	105 mg (1,05 ml) dvakrát denně
7 kg	49 mg (0,5 ml) dvakrát denně	147 mg (1,5 ml) dvakrát denně

Jsou k dispozici tři velikosti balení:

- 300 ml lahvička s 10 ml perorální stříkačkou (o obsahu až 1000 mg levetiracetamu) kalibrovanou po 0,25 ml (odpovídá 25 mg).
Toto balení se předepisuje dětem ve věku od 4 let, dospívajícím a dospělým.
- 150 ml lahvička s 3 ml perorální stříkačkou (o obsahu až 300 mg levetiracetamu) kalibrovanou po 0,1 ml (odpovídá 10 mg).
Z důvodů zajištění přesnosti dávkování by toto balení mělo být předepisováno kojencům a malým dětem ve věku od 6 měsíců do méně než 4 let.
- 150 ml lahvička s 1 ml perorální stříkačkou (o obsahu až 100 mg levetiracetamu) kalibrovanou po 0,05 ml (odpovídá 5 mg).
Z důvodů zajištění přesnosti dávkování by toto balení mělo být předepisováno kojencům ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců.

Způsob podání

Perorální roztok se se může rozředit ve sklenici vody nebo v dětské lahvi a může se užívat současně s jídlem nebo samostatně. Keppra se dodává s kalibrovanou perorální stříkačkou, adaptérem na stříkačku a příbalovou informací s návodem k použití.

Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, 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; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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.

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu nebyly dostatečně ověřeny u dětí s epilepsií do 1 roku. Pouze 35 kojenců mladších než 1 rok s parciálními záchvaty se účastnilo klinických studií a z nich pouze 13 bylo ve věku <6 měsíců.

Pomocné látky

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

Přípravek také obsahuje roztok maltitolu; pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance fruktózy by jej neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na vstřebávání levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto by neměl být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojena s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. 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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. 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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnésie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání, hepatitida,
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se přípravek Keppra neodlišoval (nebyl horší) 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 emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené následné 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 **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60% a primárního metabolitu 74%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. 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 myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50% a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6% u placeba.

Pediatrická populace

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

U dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojité zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi.

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

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

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100%.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 µg/ml po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou na bílkoviny krevní plazmy (<10%).

Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P₄₅₀ u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu

glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují kratší eliminační poločas (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny) a rychlejší zdánlivou tělesnou clearance (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity 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 v dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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/kostními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m²).

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

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

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Keppra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

natrium-citrát
monohydrát kyseliny citronové
methylparaben (E218)
propylparaben (E216)
amonium-glycyrrhizát
glycerol (E422)
roztok maltitolu (E965)
draselná sůl acesulfamu (E950)
aroma vinných hroznů
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 7 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

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

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje 500 mg levetiracetamu.

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).

Čirý bezbarvý koncentrát.

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

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.

Přídatná 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

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

Porucha renálních funkcí

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících 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 alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500-1 000 mg dvakrát denně
Středně těžký	30-49	250-750 mg dvakrát denně
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 úvodní 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.

CLcr 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):

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

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

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	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
Mírný	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⁾ Úvodní 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:	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 hmotností 25 kg nebo méně by měla být přednostně léčba zahájena perorálním roztokem Keppra 100 mg/ml.

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

Přídavná terapie pro kojence a děti mladší než 4 roky

Bezpečnost a účinnost infuzního koncentráту Keppra 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

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.

Koncentrát Keppra 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

Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu přípravkem Keppra, doporučuje se na základě současné klinické praxe vysazovat jej postupně (tj. 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 měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Renální insuficience

Podávání přípravku Keppra pacientům s poruchou renálních funkcí 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).

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 Keppra neovlivňuje sérové koncentrace již podávaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňují farmakokinetiku přípravku Keppra.

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

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

Probenecid

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

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

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojená s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž monoterapie by měla být zvažována. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Keppra se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné.

Fyziologické změny během gravidity mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60% proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodnou modifikaci dávkování. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbací onemocnění, které může poškodit matku i plod.

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 údaje z klinické praxe, potenciální riziko u člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

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

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. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. 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. 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 orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie,	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická	dokonaná sebevražda, poruchy

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
		nervozita/ podrážděnost	porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnésie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza ⁽¹⁾ dyskineze hyperkineze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens- Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			svalová slabost, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení přípravku Keppra pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 (60) 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.

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 pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky přípravku Keppra u 4-16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující hodnocení protokolu se přípravek Keppra se neodlišoval (nebyl horší) 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 přípravkem Keppra 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 přípravek Keppra v dlouhodobé otevřené sledovací 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

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, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. 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 myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní. U lidí potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum preklinicky stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících 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 dětí (4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 198 pacientů s trváním léčby 14 týdnů. V této studii byl levetiracetam užíván ve fixní dávce 60 mg/kg/den rozdělené do dvou dílčích dávek.

44,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50% a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 11,4% pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2% pacientů bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojité zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi. Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0% pacientů s levetiracetamem a 72,8% pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6% a 58,5% pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů 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 dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek. 72,2% pacientů léčených levetiracetamem a 45,2% pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50% a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 47,4% pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5% pacientů bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 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 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 neváží na bílkoviny krevní plazmy (<10%). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu 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 dosáhla 66% dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24% dávky.

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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 dávce úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

U potkanů nebyly v dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí 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 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 výsledky vývoje a maturace v dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Keppra v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

natrium-acetát
kyselina octová 99%
chlorid sodný
voda na 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

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání 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 uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml skleněná injekční lahvička (typ I) uzavřená šedou teflonem pokrytou chlorobutylovou pryžovou zátkou nebo nepotahovanou šedou bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníko/propylenovým odklápěcím 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 koncentráту Keppra 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 koncentráту Keppra:

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

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití, všechen nepoužitý roztok by měl být zlikvidován.

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

Rozpouštědla:

- chlorid sodný (0,9%) injekční roztok
- Ringer laktát injekční roztok
- glukosa 5% injekční roztok

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

Všechen 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: 29. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Potahované tablety

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgie

nebo

Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Via Praglia, 15
I-10044 Pianezza
Itálie

Koncentrát pro infuzní roztok

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
B-1420 Braine l'Alleud
Belgie

nebo

Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Via Praglia, 15
I-10044 Pianezza
Itálie

Perorální roztok

NextPharma SAS
17, Route de Meulan
F-78520 Limay
Francie

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100x1), 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

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

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaná tableta
Multipack 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/001 20 tablet
EU/1/00/146/002 30 tablet
EU/1/00/146/003 50 tablet
EU/1/00/146/004 60 tablet
EU/1/00/146/005 100 tablet
EU/1/00/146/029 200 tablet (2 balení po 100)
EU/1/00/146/034 100 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Keppra 250 mg
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato. 100 x 1 tableta

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet v krabičce s 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

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

100 potahovaných tablet
Součást balení multipack, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Keppra 250 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/PVC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

UCB logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x1), 120, 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

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

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaná tableta
120 potahovaných tablet
Multipack 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/006 10 tablet
EU/1/00/146/007 20 tablet
EU/1/00/146/008 30 tablet
EU/1/00/146/009 50 tablet
EU/1/00/146/010 60 tablet
EU/1/00/146/011 100 tablet
EU/1/00/146/012 120 tablet
EU/1/00/146/013 200 tablet (2 balení po 100)
EU/1/00/146/035 100 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Keppra 500 mg
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato. 100 x 1 tableta

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet v krabičce s 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

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

100 potahovaných tablet
Součást balení multipack, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Keppra 500 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/PVC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

UCB logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x1), 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 750 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' (E110). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
80 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaná tableta
Multipack 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/014 20 tablet
EU/1/00/146/015 30 tablet
EU/1/00/146/016 50 tablet
EU/1/00/146/017 60 tablet
EU/1/00/146/018 80 tablet
EU/1/00/146/019 100 tablet
EU/1/00/146/028 200 tablet (2 balení po 100)
EU/1/00/146/036 100 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Keppra 750 mg
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato. 100 x 1 tableta

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet v krabičce s 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 750 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' (E110). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet
Součást balení multipack, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Keppra 750 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/PVC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKUKeppra 750 mg potahované tablety
levetiracetamum**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x1), 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 1000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

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

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaná tableta
Multipack 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/020 10 tablet
EU/1/00/146/021 20 tablet
EU/1/00/146/022 30 tablet
EU/1/00/146/023 50 tablet
EU/1/00/146/024 60 tablet
EU/1/00/146/025 100 tablet
EU/1/00/146/026 200 tablet (2 balení po 100)
EU/1/00/146/037 100 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Keppra 1000 mg
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato. 100 x 1 tableta

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet v krabičce s 200 (2x100) tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 1000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

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

100 potahovaných tablet
Součást balení multipack, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Keppra 1000 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/PVC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 1000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s obsahem 300 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetamum
Pro dospělé a děti od 4 let.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

300 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Použijte přiloženou 10 ml stříkačku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:
Nepoužívejte po uplynutí 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/027

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s obsahem 150 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetamum
Pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Použijte přiloženou 3 ml stříkačku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:
Nepoužívejte po uplynutí 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/031

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s obsahem 150 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml perorální roztok
levetiracetamum
Pro děti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

150 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Použijte přiloženou 1 ml stříkačku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Nepoužívejte po uplynutí 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/032

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10 injekčními lahvičkami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Keppra 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 500 mg/5 ml levetiracetamu.
1 ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje natrium-acetát, kyselinu octovou 99%, chlorid sodný, vodu na injekci.
Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

500 mg/5 ml

10 injekčních lahviček s koncentrátem pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Spotřebujte ihned po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/146/030 (teflonem krytá zátka)
EU/1/00/146/033 (nepotahovaná zátka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička o objemu 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Keppra 100 mg/ml sterilní koncentrát
levetiracetamum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte ihned po naředění.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST OBJEM NEBO POČET

500 mg/5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Keppra 250 mg potahované tablety
Keppra 500 mg potahované tablety
Keppra 750 mg potahované tablety
Keppra 1000 mg potahované tablety

levetiracetamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Keppra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra užívat
3. Jak se Keppra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Keppra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Keppra a k čemu se používá

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

Keppra se užívá:

- samostatně u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií k léčbě parciálních (ohraničených) epileptických záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní
- jako přídatná léčba společně s jinými léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce věku
 - myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
 - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra užívat

Neužívejte přípravek Keppra

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Keppra se poraďte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.

- Jestliže upozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.
- Pokud zaznamenáte zhoršení záchvatů (např. zvýšení počtu), prosím, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.

Další léčivé přípravky a Keppra

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Keppra s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Keppra můžete užívat s jídlem nebo bez něj. Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Keppra alkohol.

Těhotenství a kojení

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, informujte, prosím, svého lékaře.

Keppra se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno. Ve studiích na zvířatech měla Keppra nežádoucí reprodukční účinky, avšak ve vyšších dávkách než budete potřebovat ke kontrole svých záchvatů.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Keppra 750 mg tablety obsahuje oranžovou žluť (E110)

Barvivo oranžová žluť (E110) může způsobit alergické reakce.

Ostatní síly tablet Keppra tuto látku neobsahují.

3. Jak se Keppra užívá

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

Keppra se musí užívat 2x denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vždy užívejte tolik tablet, kolik Vám určí lékař.

Monoterapie

- **Dávka pro dospělé a dospívající (od 16 let):**

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Keppra, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním obvyklé nejnižší dávky.

Příklad: Jestliže Vaše denní dávka je 1 000 mg, vezmete si 2 tablety 250 mg ráno a 2 tablety 250 mg večer.

Přídavná léčba

- **Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg:**
Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.
Příklad: Jestliže Vaše denní dávka je 1 000 mg, vezmete si 2 tablety 250 mg ráno a 2 tablety 250 mg večer.
- **Dávka pro kojence (6-23 měsíců), děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg:**
Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Keppra podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Keppra 100 mg/ml perorální roztok je nejvhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

Obvyklá dávka: v rozmezí 20-60 mg/kg tělesné hmotnosti každý den.
Příklad: obvyklá dávka 20 mg/kg tělesné hmotnosti každý den; podáte svému dítěti, které váží 25 kg, 1 tabletu 250 mg ráno a 1 tabletu 250 mg večer.
- **Dávka pro kojence (1 měsíc až do méně než 6 měsíců):**
Keppra 100 mg/ml perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence.

Způsob podání

Tablety Keppra se polykají s dostatečným množstvím tekutiny (např. zapijte sklenicí vody).

Délka léčby

- Keppra je určena k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Keppra tak dlouho, jak Vám doporučil lékař.
- Neukončujte léčbu náhle bez rady se svým lékařem, takové ukončení léčby by mohlo vést ke zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku Keppra, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Keppra jsou ospalost, motorický neklid, agresivita, snížená bdělost, útlum dýchání a kóma.

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Keppra

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku Keppra, vyhledejte svého lékaře.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Keppra

Při ukončování léčby, stejně jako u jiných antiepileptických přípravků, je nutno vysazovat přípravek postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z nežádoucích účinků jako ospalost, únava nebo závratě se mohou vyskytovat častěji na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- somnolence (ospalost), bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů ze 100

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie, třes (mimovolní chvění)
- vertigo (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, nevolnost
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 1 000

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

Vzácné: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 10 000

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS)
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládáním pohybů, hyperkineze (hyperaktivita)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevens–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Keppra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za „Použitelné do:“ nebo „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Keppra obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetamum.

Jedna tableta přípravku Keppra 250 mg obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Jedna tableta přípravku Keppra 500 mg obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Jedna tableta přípravku Keppra 750 mg obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Jedna tableta přípravku Keppra 1000 mg obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelosy, makrogol 6000, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesiumstearát.

Potahová vrstva: částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, barviva*.

*Barviva jsou:

Tablety 250 mg: hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Tablety 500 mg: žlutý oxid železitý (E172)

Tablety 750 mg: oranžová žluť (E110), červený oxid železitý (E172)

Tablety 1000 mg: (žádná přidaná barviva)

Jak Keppra vypadá a co obsahuje balení

Keppra 250 mg potahované tablety jsou modré, podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „250“ na jedné straně.

Keppra 500 mg potahované tablety jsou žluté, podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „500“ na jedné straně.

Keppra 750 mg potahované tablety jsou oranžové, podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „750“ na jedné straně.

Keppra 1000 mg potahované tablety jsou bílé, podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „1 000“ na jedné straně.

Tablety Keppra jsou baleny v blistrech v krabičkách obsahujících:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack balení obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 potahovaných tablet a multipack balení obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.

- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack balení obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack balení obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.

Velikost balení 100 x 1 tableta je k dispozici v Al/PVC perforovaných jednodávkových blistrech. Všechny ostatní velikosti balení jsou k dispozici ve standardních Al/PVC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brusel, Belgie

Výrobce: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgie

nebo Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Itálie

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Keppra 100 mg/ml perorální roztok levetiracetamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Keppra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra užívat
3. Jak se Keppra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Keppra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Keppra a k čemu se používá

Keppra 100 mg/ml perorální roztok je lék proti epilepsii (lék určený k léčbě záchvatů u nemocných s epilepsií).

Keppra se užívá:

- samostatně u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií k léčbě parciálních (ohraničených) epileptických záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní
- jako přídatná léčba společně s jinými léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce věku
 - myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
 - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra užívat

Neužívejte přípravek Keppra

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Keppra se poradte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže upozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.
- Pokud zaznamenáte zhoršení záchvatů (např. zvýšení počtu), prosím, kontaktujte svého lékaře.

- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebeopoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.

Další léčivé přípravky a Keppra

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Keppra s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Keppra můžete užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Keppra alkohol.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, informujte, prosím, svého lékaře.

Keppra se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno. Ve studiích na zvířatech měla Keppra nežádoucí reprodukční účinky, avšak ve vyšších dávkách než budete potřebovat ke kontrole svých záchvatů.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Keppra perorální roztok obsahuje methylparaben, propylparaben a maltitol

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

Keppra perorální roztok obsahuje také maltitol. Jestliže Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Keppra užívá

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

Keppra se musí užívat 2x denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vždy užívejte takovou dávku perorálního roztoku, jakou určí lékař.

Monoterapie

Dávka pro dospělé a dospívající (od 16 let):

Obvyklá dávka: v rozmezí 10 ml (1 000 mg) až 30 ml (3 000 mg) každý den, rozdělená do 2 dávek.

Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Keppra, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním obvyklé nejvyšší dávky.

Přídavná léčba

Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg:

Obvyklá dávka: v rozmezí 10 ml (1 000 mg) až 30 ml (3 000 mg) každý den, rozdělená do 2 dávek.

Dávka pro kojence (6-23 měsíců), děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg:

Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Kepra podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Obvyklá dávka: v rozmezí 0,2 ml (20 mg)/kg až 0,6 ml (60 mg)/kg každý den, rozdělená do 2 dávek.

Přesná dávka perorálního roztoku se odměří stříkačkou, která je přiložena v krabičce.

Hmotnost	Počáteční dávka: 0,1 ml/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 0,3 ml/kg dvakrát denně
6 kg	0,6 ml dvakrát denně	1,8 ml dvakrát denně
8 kg	0,8 ml dvakrát denně	2,4 ml dvakrát denně
10 kg	1 ml dvakrát denně	3 ml dvakrát denně
15 kg	1,5 ml dvakrát denně	4,5 ml dvakrát denně
20 kg	2 ml dvakrát denně	6 ml dvakrát denně
25 kg	2,5 ml dvakrát denně	7,5 ml dvakrát denně
od 50 kg	5 ml dvakrát denně	15 ml dvakrát denně

Dávka pro kojence (1 měsíc až méně než 6 měsíců):

Obvyklá dávka: v rozmezí 0,14 ml (14 mg)/kg až 0,42 ml (42 mg)/kg každý den, rozdělená do 2 dávek. Přesná dávka perorálního roztoku se odměří stříkačkou, která je přiložena v krabičce.

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

Způsob podání

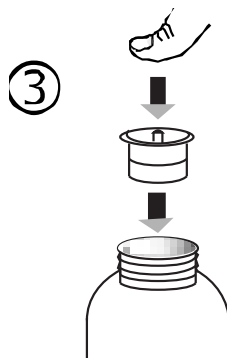
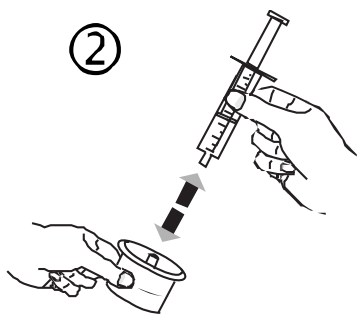
Kepra perorální roztok se před užitím může rozředit ve sklenici vody nebo v dětské lahvi.

Návod k použití:

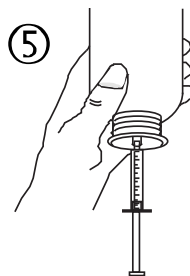
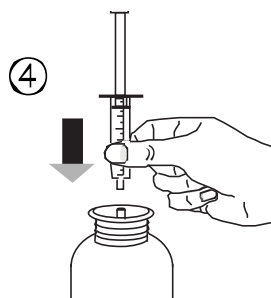
- Otevřete lahvičku: stiskněte uzávěr a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obr. 1).



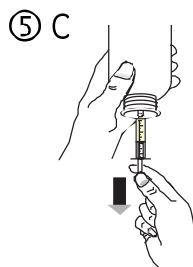
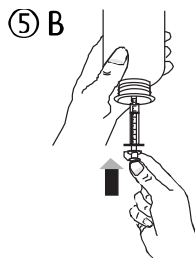
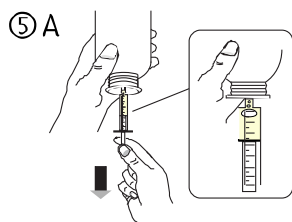
- Oddělte adaptér od stříkačky (obr. 2). Vložte adaptér stříkačky do hrdla lahvičky (obr. 3).. Přesvědčte se, že je dobře upevněn.



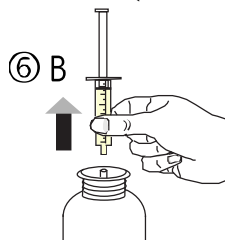
- Stříkačku vložte do adaptéru (obr. 4). Otočte lahvičku hrdlem dolů (obr. 5).



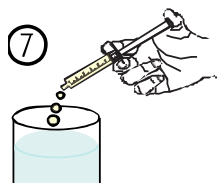
- Naplňte stříkačku malým množstvím kapaliny vytáhnutím pístu směrem dolů (obr. 5A), pak vytlačte trochu píst směrem nahoru, aby se odstranily případné vzduchové bubliny (obr. 5B). Nakonec vytáhněte píst směrem dolů až k dosažení rysky na stupnici odpovídající množství roztoku v mililitrech (ml), které bylo předepsáno Vaším lékařem (obr. 5C).



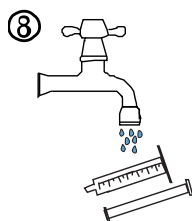
- Otočte lahvičku hrdlem vzhůru (obr. 6A). Stříkačku vyjměte z adaptéru (obr. 6B).



- Vyprázdněte obsah stříkačky do sklenice vody nebo dětské lahve úplným stlačením pístu stříkačky (obr. 7).



- Vypijte celý obsah sklenice/dětské lahve.
- Zašroubujte lahvičku uzávěrem z plastické hmoty.
- Stříkačku myjte pouze vodou (obr. 8).



Délka léčby:

- Keppra je určena k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Keppra tak dlouho, jak Vám doporučil lékař.
- Neukončujte léčbu náhle bez porady se svým lékařem, takové ukončení léčby by mohlo vést ke zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Keppra, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Keppra jsou ospalost, motorický neklid, agresivita, snížená bdělost, útlum dýchání a kóma.

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Keppra

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku Keppra, vyhledejte svého lékaře.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Keppra

Při ukončování léčby, stejně jako u jiných antiepileptických přípravků, je nutno vysazovat přípravek postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z nežádoucích účinků jako ospalost, únava nebo závratě se mohou vyskytovat častěji na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- somnolence (ospalost), bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů ze 100

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie, třes (mimovolní chvění)
- vertigo (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, nevolnost
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 1 000

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

- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění
- abnormální hodnoty testů jaterních funkcí
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění
- svalová slabost, myalgie (bolest svalů)
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 10 000

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS)
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládáním pohybů, hyperkineze (hyperaktivita)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a olupující se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevens–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Keppra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za „Použitelné do:“

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte po uplynutí 7 měsíců od prvního otevření lahvičky.

Vzhledem k citlivosti roztoku na světlo uchovávejte v původním vnitřním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Keppra obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetamum. Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Pomocnými látkami jsou natrium-citrát, monohydrát kyseliny citronové, methylparaben (E218), propylparaben (E216), amonium-glycyrrhizát, glycerol (E422), roztok maltitolu (E965), draselná sůl acesulfamu (E950), aroma vinných hroznů, čištěná voda.

Jak Keppra vypadá a co obsahuje toto balení

Keppra 100 mg/ml perorální roztok je čirá kapalina.

Skleněná lahvička přípravku Keppra s obsahem 300 ml (pro děti ve věku od 4 let, dospívající a dospělí) v papírové krabici obsahující 10 ml perorální stříkačku (kalibrovanou po 0,25 ml) a adaptér na stříkačku.

Skleněná lahvička přípravku Keppra s obsahem 150 ml (pro kojence a malé děti ve věku od 6 měsíců do méně než 4 let) v papírové krabici obsahující 3 ml perorální stříkačku (kalibrovanou po 0,1 ml) a adaptér na stříkačku.

Skleněná lahvička přípravku Keppra s obsahem 150 ml (pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců) v papírové krabici obsahující 1 ml perorální stříkačku (kalibrovanou po 0,05 ml) a adaptér na stříkačku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brusel, Belgie.

Výrobce: NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Francie.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.

Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}**Další zdroje informací**

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Keppra 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok levetiracetamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Keppra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra používat
3. Jak se Keppra podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Keppra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Keppra a k čemu se používá

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

Keppra se používá:

- samostatně u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií k léčbě parciálních (ohraničených) epileptických záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní
- jako přídatná léčba společně s jinými léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let věku
 - myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
 - 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 podání perorální formy antiepileptika Keppra.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Keppra používat

Nepoužívejte přípravek Keppra

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Keppra se poradte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže upozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.

- Pokud zaznamenáte zhoršení záchvatů (např. zvýšení počtu), prosím, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.

Další léčivé přípravky a Keppra

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Keppra s jídlem, pitím a alkoholem

Přípravek Keppra můžete používat spolu s jídlem nebo bez něj. Pro maximální bezpečnost léčby nepožívejte během užívání přípravku Keppra alkohol.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, informujte, prosím, svého lékaře.

Keppra se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno. Ve studiích na zvířatech měla Keppra nežádoucí reprodukční účinky, avšak ve vyšších dávkách než budete potřebovat ke kontrole svých záchvatů.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Keppra obsahuje sodík

Jedna maximální jednotlivá dávka koncentráту Keppra obsahuje 2,5 mmol (odp. 57 mg) sodíku (0,8 mmol (nebo 19 mg) sodíku na lahvičku). To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se Keppra podává

Lékař nebo zdravotní sestra Vám budou podávat přípravek Keppra jako nitrožilní infuzi.

Keppra se musí podávat 2x denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Nitrožilní léková forma je alternativou k perorálnímu podání. Můžete změnit podání tablet nebo perorálního roztoku na nitrožilní formu a zpět bez úpravy dávky. Vaše celková denní dávka a interval mezi dávkami zůstává stejný.

Monoterapie

Dávka pro dospělé a dospívající (od 16 let):

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Jestliže začínáte užívat přípravek Keppra, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním obvyklé nejnižší dávky.

Přídavná léčba

Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg:

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Dávkování pro děti (4-11 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností nižší než 50 kg:

Obvyklá dávka: v rozmezí 20-60 mg/kg tělesné hmotnosti každý den.

Způsob a cesta podání

Keppra se ředí v nejméně 100 ml odpovídajícího rozpouštědla a podává se v infuzi po dobu nejméně 15 minut. Podrobnější informace pro lékaře a zdravotní sestry jsou uvedeny v bodě 6.

Délka léčby

- Keppra je určena k dlouhodobé léčbě. Je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Keppra tak dlouho, jak Vám doporučil lékař.
- Neukončujte léčbu náhle bez porady se svým lékařem, takové ukončení léčby by mohlo vést ke zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.
- S intravenózním podáváním trvajícím déle než 4 dny nejsou žádné zkušenosti.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Keppra

Při ukončování léčby, stejně jako u jiných antiepileptických přípravků, je nutno vysazovat přípravek postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z nežádoucích účinků jako ospalost, únava nebo závratě se mohou vyskytovat častěji na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- somnolence (ospalost), bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů ze 100

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie, třes (mimovolní chvění)
- vertigo (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, nevolnost
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 1 000

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

- svalová slabost, myalgie (bolest svalů)
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 10 000

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS)
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládáním pohybů, hyperkineze (hyperaktivita)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevens–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Keppra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co Keppra obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetamum. Jeden ml roztoku pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Pomocnými látkami jsou octan sodný, kyselina octová 99%, chlorid sodný, voda na injekci.

Jak Keppra vypadá a co obsahuje toto balení

Keppra koncentrát pro infuzní roztok (Keppra koncentrát) je čirá, bezbarvá, sterilní kapalina.

Keppra koncentrát v 5 ml injekčních lahvičkách je balen v papírové krabičce po 10 lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brusel, Belgie

Výrobce: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgie

nebo Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Itálie.

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (1) 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 10 234 6800

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

United Kingdom
UCB Pharma Ltd.
Tel : + 44 / (0)1753 534 655

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}

Další zdroje informací

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

Následující údaje jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod, jak se Keppra používá, je uveden v bodu 3.

Jedna injekční lahvička koncentráту Keppra obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentráту 100 mg/ml). V tabulce 1 je uveden návod k přípravě a podání koncentráту Keppra 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 koncentráту Keppry

Dávka	Použitý objem	Objem rozpouštědla	Doba infuze	Frekvence podávání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5 ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	1 000 mg/den
1000 mg	10 ml (dvě 5 ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	2 000 mg/den
1500 mg	15 ml (tři 5 ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	3 000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze na jednorázové použití, všechen nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání 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.

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

Rozpouštědla:

- Chlorid sodný (0,9%) injekční roztok
- Ringer laktát injekční roztok
- Glukosa 5% injekční roztok