

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kepra 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, 13 mm podlouhlá s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „250“ na jedné straně.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kepra 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 Kepra je indikován jako přídatná terapie

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Parciální záchvaty*

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

##### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

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

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka 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).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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<sub>Cr</sub> v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

$k_s=0,45$  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 tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou 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
Lehký	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 <sup>(2) (4)</sup>	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Keppra se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

<sup>(3)</sup> Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

#### Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné 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 tělesnou 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.

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

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

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

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

Perorální roztok Keppra se používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

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

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

*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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. 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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Akutní poškození ledvin

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

### Krevní obraz

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

### Sebevražda

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

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

### Abnormální a agresivní chování

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

### Zhoršení záchvatů

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

### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

### Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti 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.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Antiepileptika

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

Stejně jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku. Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4-17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. I když údaje naznačují, že antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %, dávku není třeba upravovat.

### Probenecid

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

### Methotrexát

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

### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

### 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**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

## Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závrať. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>MedDRA</u> <u>Třidy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a</u> <u>infestace</u>	nazofaryngitida			infekce	
<u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u>			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u>				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	



<u>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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hně- stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálad, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně- kompulzivní porucha**
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ata- xie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha a</u> <u>labyrintu</u>		vertigo			
Srdeční poruchy				prodloužený interval QT na elektrokardio- gramu	
<u>Respirační,</u> <u>hrudní a</u> <u>mediastinální</u> <u>poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální</u> <u>poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida	
<u>Poruchy jater a</u> <u>žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida	
<u>Poruchy ledvin a</u> <u>močových cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže a</u> <u>podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza,	

<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>	<u>Velmi vzácné</u>
				Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		astenie/únava			
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			poranění		

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

### Mechanismus účinku

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

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. 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 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 prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (ve věku 4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojité 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 pediatrických pacientů (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 respondérů, tj. procento pacientů s  $\geq 50$  % poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů léčených placebem bylo považováno za respondéry. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8 % bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze 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 přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

### Dospělí a dospívající

#### Absorpce

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

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

Maximálních koncentrací ( $C_{max}$ ) ve výši 31  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  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<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

#### Eliminace

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

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

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

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

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

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

#### *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 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 kancerogenního potenciálu nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

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

*Potahová soustava:*

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350  
mastek  
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

### 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 jednodávkové blistry 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: 20. srpna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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, 16 mm podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „500“ na jedné straně.

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

## 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

##### *Parciální záchvaty*

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

##### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

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

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka 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).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou 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
Lehký	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 mg/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 <sup>(2)(4)</sup>	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Keppra se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

<sup>(3)</sup> Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

#### Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné 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 tělesnou 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.

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

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

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

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

Perorální roztok Kepra se používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

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

*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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. 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**

#### Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést zhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### Akutní poškození ledvin

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

#### Krevní obraz

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

#### Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem

kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

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

#### Abnormální a agresivní chování

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

#### Zhoršení záchvatů

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

#### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

#### Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Antiepileptika

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

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

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

#### Probenecid

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

#### Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu,

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

#### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

#### 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**

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

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

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

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

#### Kojení

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>MedDRA</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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a</u> <u>infestace</u>	nazofaryngitida			infekce	
<u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u>			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u>				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování,	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně- kompulzivní porucha**



<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>	<u>Velmi vzácné</u>
			halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost		
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence , bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxi e, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha a</u> <u>labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				prodloužený interval QT na elektrokardiog ramu	
<u>Respirační, hrudní</u> <u>a mediastinální</u> <u>poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální</u> <u>poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida	
<u>Poruchy jater a</u> <u>žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
<u>Poruchy ledvin a</u> <u>močových cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže a</u> <u>podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- 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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Poruchy svalové a</u> <u>kosterní soustavy</u> <u>a pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfoki názy v krvi*	
<u>Celkové poruchy</u> <u>a reakce v místě</u> <u>aplikace</u>		astenie/ únava			
<u>Poranění, otravy a</u> <u>procedurální</u> <u>komplikace</u>			poranění		

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4-16letých dětí s parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující hodnocení protokolu se přípravek Kepra se neodlišoval (nebyl inferiorní) než placebo s ohledem na změnu od výchozího stavu ve skóre Leiter-R na pozornost a paměť, složeném skóre k hodnocení paměti (Leiter-R Attention

and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména 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 Kepra byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

### Léčba předávkování

Po akutním předávkování lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstraňování 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

### Mechanismus účinku

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

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. 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 potencií 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 prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze 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 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 dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií.

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

## Dospělí a dospívající

### Absorpce

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

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

Maximálních koncentrací ( $C_{max}$ ) ve výši 31  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  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<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

### Eliminace

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

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

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

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

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

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

#### *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 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 kancerogenního potenciálu nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myši, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro

použití v klinické praxi, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

sodná sůl kroskarmelosy

makrogol 6000

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

*Potahová soustava:*

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 uchování**



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 jednodávkové blistry 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: 20. srpna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

Kepra 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, 18 mm podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „750“ na jedné straně.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kepra 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 Kepra je indikován jako přídatná terapie

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Parciální záchvaty*

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

##### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

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

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka 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).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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<sub>Cr</sub> v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

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

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

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou 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
Lehký	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 <sup>(2)(4)</sup>	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Keppra se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

<sup>(3)</sup> Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

### Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné 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 tělesnou 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.

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

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

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

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

Perorální roztok Keppra používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

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

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

*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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. 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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Akutní poškození ledvin

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

### Krevní obraz

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

### Sebevražda

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

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

### Abnormální a agresivní chování

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

### Zhoršení záchvatů

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

### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

### Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti 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.

### Pomocné látky

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

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

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

### Probenecid

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

### Methotrexát

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

### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

### 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**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

## Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závrať. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a</u> <u>infestace</u>	nazofaryngiti da			infekce	
<u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u>			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u>				léková reakce s eozinofilí a systémovými příznaky (DRESS) hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	



<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálad, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně- kompulzivní porucha**
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha a</u> <u>labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
<u>Respirační,</u> <u>hrudní a</u> <u>mediastinální</u> <u>poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální</u> <u>poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida	
<u>Poruchy jater a</u> <u>žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
<u>Poruchy ledvin a</u> <u>močových cest</u>				akutní selhání ledvin	

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Poruchy kůže a</u> <u>podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy svalové</u> <u>a kosterní</u> <u>soustavy a</u> <u>pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*	
<u>Celkové poruchy</u> <u>a reakce v místě</u> <u>aplikace</u>		astenie/ únava			
<u>Poranění, otravy</u> <u>a procedurální</u> <u>komplikace</u>			poranění		

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi časté, 11,7 %) poruchy koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4-16letých dětí s parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se přípravek Keppra neodlišoval (nebyl inferiorní) od placeba s ohledem na změnu od výchozího stavu ve složeném skóre k hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména 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 lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

### Mechanismus účinku

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

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Leveteracetam 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. Leveteracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na

synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potenci k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myši. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

### Farmakodynamické účinky

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

*Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, 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 pediatrických pacientů (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 pediatrických pacientů (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 respondérů, tj. procento pacientů s  $\geq 50\%$  poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů léčených placebem bylo považováno za respondéry. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8 % bylo bez záchvatů nejméně 1 rok. 35 kojenců ve věku pod 1 rok s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 pacientů bylo ve věku < 6 měsíců.

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána v 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 medikace 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 s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

### Dospělí a dospívající

#### Absorpce

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

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

Maximálních koncentrací ( $C_{max}$ ) ve výši 31  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  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<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> 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* 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 dosáhlo 66 % dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24 % dávky.

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

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

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

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

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

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

*Potahová soustava:*

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 jednodávkové blistry 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: 20. srpna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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 1 000 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, 19 mm podlouhlá s půlicí rýhou a s vyraženým „ucb“ a „1 000“ na jedné straně.

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

## 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

##### *Parciální záchvaty*

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

##### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

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

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka 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).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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<sub>Cr</sub> v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

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

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

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou 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
Lehký	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 mg/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 <sup>(2)(4)</sup>	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Keppra se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

<sup>(3)</sup> Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

### Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné 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 tělesnou 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.

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

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

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

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

Perorální roztok Kepra používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s tělesnou hmotností 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

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

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

*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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. 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**

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Akutní poškození ledvin

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

#### Krevní obraz

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

#### Sebevražda

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

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

#### Abnormální a agresivní chování

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

#### Zhoršení záchvatů

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

#### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

#### Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Antiepileptika

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

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

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

#### Probenecid

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

### Methotrexát

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

### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

### 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**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>MedDRA</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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a</u> <u>infestace</u>	nazofaryngiti da			infekce	
<u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u>			trombocytopeni e leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u>				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/agre sivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování,	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně- kompulzivní porucha**



<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>	<u>Velmi vzácné</u>
			halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálad, agitovanost		
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha a</u> <u>labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				prodloužený interval QT na elektrokardiogra mu	
<u>Respirační, hrudní</u> <u>a mediastinální</u> <u>poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální</u> <u>poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea,		pankreatitida	
<u>Poruchy jater a</u> <u>žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
<u>Poruchy ledvin a</u> <u>močových cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže a</u> <u>podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy svalové a</u> <u>kosterní soustavy</u> <u>a pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokináz y v krvi*	

<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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Celkové poruchy</u> <u>a reakce v místě</u> <u>aplikace</u>		astenie/ únava			
<u>Poranění, otravy a</u> <u>procedurální</u> <u>komplikace</u>			poranění		

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

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

chování a emočního fungování; zejména 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 Kepra byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

#### Léčba předávkování

Po akutním předávkování lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

#### Mechanismus účinku

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

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. Mimo to se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potencií 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 prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

## Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (ve věku 4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojité 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 pediatrických pacientů (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 respondérů, tj. procento pacientů s  $\geq 50\%$  poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů léčených placebem bylo považováno za respondéry. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8 % bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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 pohybuje v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

### Dospělí a dospívající

#### Absorpce

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

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

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

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněním 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<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> 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* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce přípravku Keppra s jinými látkami nepravděpodobná.

## Eliminace

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

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

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

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

## Starší pacienti

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

## Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

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

#### *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 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 kancerogenního potenciálu 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 při dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

sodná sůl kroskarmelosy

makrogol 6000

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

*Potahová soustava:*

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 jednodávkové blistry 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: 20. srpna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

Kepra 100 mg/ml perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden 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 tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kepra 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 Kepra je indikován jako přídatná terapie

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Parciální záchvaty*

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

##### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

### *Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce*

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

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka 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).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (65 let a starší)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou 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
Lehký	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 mg/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 <sup>(2)</sup> (4)	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3)</sup> (5)

<sup>(1)</sup> Perorální roztok Kepra se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

<sup>(3)</sup> Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

### Pediatrická populace

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

Kepra, perorální roztok, se upřednostňuje pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. Navíc dávka dostupných sil tablet není vhodná pro děti s tělesnou 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 Kepra perorální roztok.

### Monoterapie

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

Nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

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

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

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

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

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

Doporučená dávkování pro kojence od 6 měsíců, děti a dospívající:

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka :	Maximální dávka:
	10 mg/kg dvakrát denně	30 mg/kg dvakrát denně
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) dvakrát denně	180 mg (1,8 ml) dvakrát denně
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dvakrát denně	300 mg (3 ml) dvakrát denně
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dvakrát denně	450 mg (4,5 ml) dvakrát denně
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg dvakrát denně	1 500 mg dvakrát denně

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

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

*Přídavná 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 o 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny až na doporučenou dávku 21 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky nemá překročit zvýšení nebo snížení o 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny. Má být použita nejnižší účinná dávka.

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

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

Tělesná 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 10ml stříkačkou pro perorální podání (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 3ml stříkačkou pro perorální podání (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 1ml stříkačkou pro perorální podání (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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Akutní poškození ledvin

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

#### Krevní obraz

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

#### Sebevražda

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

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

#### Abnormální a agresivní chování

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

#### Zhoršení záchvatů

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

### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

### Pediatrická populace

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

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

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

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

### Probenecid

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

### Methotrexát

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

### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

### 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 jídlom ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

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

##### Těhotenství

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

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

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených



studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

<u>MedDRA</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>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Infekce a</u> <u>infestace</u>	nazofaryngitida			infekce	
<u>Poruchy krve a</u> <u>lymfatického</u> <u>systému</u>			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie neutropenie agranulocytóza	
<u>Poruchy</u> <u>imunitního</u> <u>systému</u>				léková reakce s eozinofilií a systémovým i příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu a</u> <u>výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně- kompulzivní porucha**
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence , bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě,	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestzie,	choreoatetóza a dyskineze hyperkineze , poruchy chůze,	

<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>	<u>Velmi vzácné</u>
		letargie, třes	poruchy pozornosti	encefalopati e, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptick ý syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				prodloužený interval QT na elektrokardi ogramu	
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitid a	
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolý za a zvýšení hladin kreatinfosfo kinázy v krvi*	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		astenie/ únava			
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			poranění		

\* Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.  
\*\* V postmarketingovém sledování byly pozorovány velmi vzácné případy rozvoje obsedantně-kompulzivních poruch (OCD) u pacientů s OCD nebo psychickými poruchami v předchozí anamnéze.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.  
V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu.  
Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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

### Pediatrická populace

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

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

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

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

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

### Léčba předávkování

Po akutním předávkování lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

### Mechanismus účinku

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

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Leveteracetam 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. Leveteracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potenci k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myši. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

### Farmakodynamické účinky

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

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze 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).

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

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

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

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů , která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí 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  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  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<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> 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 funkce ledvin

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

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním 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 dávkou úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

### *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 kancerogenního potenciálu nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

U potkanů nebyly v dávkách až 1800 mg/kg/den (6 násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu sameců 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

## **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 původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

300 ml jantarově hnědá skleněná lahvička (třídy III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabičce s 10ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

150 ml jantarově hnědá skleněná lahvička (třídy III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabičce s 3ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání (polypropylen, polyethylen) a adaptérem na stříkačku (polyethylen).

150 ml hnědá skleněná lahvička (třídy III) s bílým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) v papírové krabičce s 1ml kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání (polypropylen, polyethylen) a adaptérem 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: 20. srpna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 19 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Keppra je indikován jako přídatná terapie

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

#### *Parciální záchvaty*

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

### *Všechny indikace*

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

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

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

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

### Délka léčby

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

### Ukončení léčby

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

### Zvláštní populace

*Starší pacienti (65 let a starší)*

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

*Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

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

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

CL<sub>Cr</sub> se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA):

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

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

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

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající a děti s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

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

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

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

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

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

#### Pediatrická populace

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

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

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

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

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

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

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

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

Doporučená dávka pro děti a dospívající:

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

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

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

*Přídavná terapie pro kojence a děti mladší než 4 roky*

Bezpečnost a účinnost infuzního 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

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**

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Akutní poškození ledvin

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

### Krevní obraz

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

### Sebevražda

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

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

### Abnormální a agresivní chování

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

### Zhoršení záchvatů

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

### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

### Pediatrická populace

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

### Pomocné látky

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Antiepileptika

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

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

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

#### Probenecid

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

#### Methotrexát

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

#### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

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

#### Alkohol

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

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

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

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



## Kojení

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

## Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Poruchy</u> <u>metabolismu</u> <u>a výživy</u>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<u>Psychiatrické</u> <u>poruchy</u>		deprese, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně-kompulzivní porucha**
<u>Poruchy</u> <u>nervového</u> <u>systému</u>	somnolence , bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza ( <sup>1</sup> ) dyskineze hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<u>Poruchy oka</u>			diplopie, rozostřené vidění		
<u>Poruchy ucha</u> <u>a labyrintu</u>		vertigo			
<u>Srdeční</u> <u>poruchy</u>				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
<u>Respirační,</u> <u>hrudní a</u> <u>mediastinální</u> <u>poruchy</u>		kašel			
<u>Gastrointestinální</u> <u>poruchy</u>		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida	

<u>MedDRA</u> <u>Třídy</u> <u>orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Poruchy jater</u> <u>a žlučových</u> <u>cest</u>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida,	
<u>Poruchy</u> <u>ledvin a</u> <u>močových</u> <u>cest</u>				akutní selhání ledvin	
<u>Poruchy kůže</u> <u>a podkožní</u> <u>tkáně</u>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<u>Poruchy</u> <u>svalové a</u> <u>kosterní</u> <u>soustavy a</u> <u>pojivové</u> <u>tkáně</u>			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokin ázy v krvi*	
<u>Celkové</u> <u>poruchy a</u> <u>reakce</u> <u>v místě</u> <u>aplikace</u>		astenie/ únava			
<u>Poranění,</u> <u>otravy a</u> <u>procedurální</u> <u>komplikace</u>			poranění		

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

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

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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

## Mechanismus účinku

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

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

## Farmakodynamické účinky

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

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

## Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednorázová dávka 1 500 mg levetiracetamu rozpuštěná ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podaná intravenózně během 15 minut je bioekvivalentní s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálně ve třech tabletech 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  $51 \pm 19$   $\mu\text{g/ml}$  (aritmetický průměr  $\pm$  směrodatná odchylka). Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

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

## Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24% dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu  $P_{450}$  nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

*In vitro* bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu  $P_{450}$  u člověka (CYP34A, 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 Kepra s jinými látkami nepravděpodobná.

## Eliminace

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

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

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

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

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

## Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Pediatrická populace

#### *Děti (4 až 12 let)*

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

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

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> 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 přepočtu na mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

natrium-acetát  
ledová kyselina octová  
chlorid sodný  
voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky 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 (třídy I) uzavřená nepotahovanou šedou bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníko/propylenovým odtrhovacím víčkem.  
Jedna krabička obsahuje 10 injekčních lahviček.

### 6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

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

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

Dávka	Použitý objem	Objem rozpouštědla	Doba infuze	Frekvence podávání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	500 mg/den

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

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

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

Rozpouštědla:

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

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/146/033

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. září 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2015

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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) tabletami

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 250 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

**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

**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/1/00/146/034 100 x 1 tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

keppra 250 mg  
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato pro 100 x 1 tableta

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička s 200 (2x100) tabletami obsahující blue box

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 250 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

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

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/1/00/146/029 200 tablet (2 balení po 100)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

keppra 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 250 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

keppra 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Al/PVC blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 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 tabletami

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 500 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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

**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/1/00/146/035 100 x 1 tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 500 mg  
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato pro 100 x 1 tableta

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička s 200 (2x100) tabletami s blue boxem

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 500 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

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

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/1/00/146/013 200 tablet (2 balení po 100)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

kepra 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 500 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

keppra 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Al/PVC blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 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) tabletami

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kepra 750 mg potahované tablety  
levetiracetamum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žluť (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

### 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/1/00/146/036 100 x 1 tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 750 mg  
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato pro 100 x 1 tableta

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička s 200 (2x100) tabletami s blue boxem

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 750 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

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

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

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/1/00/146/028 200 tablet (2 balení po 100)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

keppra 750 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 750 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

keppra 750 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Al/PVC blister

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 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) tabletami

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 1 000 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

**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

**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/1/00/146/037 100 x 1 tableta

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 1 000 mg  
Nevyžaduje se - odůvodnění přijato pro 100 x 1 tableta

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička s 200 (2x100) tabletami s blue boxem

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 1 000 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

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

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/1/00/146/026 200 tablet (2 balení po 100)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

keppra 1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

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

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 1 000 mg potahované tablety  
levetiracetamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

keppra 1 000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Al/PVC blistr

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kepra 1 000 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**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu.

**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 pouze přiloženou 10ml 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.  
Datum otevření: *pouze na vnější krabičce*

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce, 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

Lahvička s obsahem 150 ml

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

150 ml perorálního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte pouze přiloženou 3ml 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.  
Datum otevření: *pouze na vnější krabičce*

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce, 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s obsahem 150 ml

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E216, E218 a roztok maltitolu.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

150 ml perorálního roztoku

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Použijte pouze přiloženou 1ml 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.  
Datum otevření: *pouze na vnější krabičce*

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, 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**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

kepra 100 mg/ml *pouze na vnější krabička*

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10 injekčními lahvičkami

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kepra 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
levetiracetamum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg/5 ml.  
Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje natrium-acetát, ledovou kyselinu octovou, chlorid sodný, vodu pro 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/1/00/146/033 (*nepotahovaná zátka*)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička o objemu 5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kepra 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 1 000 mg potahované tablety**

levetiracetamum

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

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

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je 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 určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- 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 (krátké záškuby svalů nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
  - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

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

#### **Neužívejte přípravek Keppra**

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

## **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Keppra se poradte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže zpozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.
- Pokud se u vás, nebo u někoho z vaší rodiny již vyskytl nepravidelný srdeční rytmus (viditelný na elektrokardiogramu), nebo pokud máte onemocnění a/nebo podstupujete léčbu, kvůli kterým jste náchylní k nepravidelnosti srdečního rytmu nebo nerovnováze solí.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud některé z následujících nežádoucích účinků začnou být závažné nebo přetrvávají déle než několik dní:

- abnormální myšlenky, pocit podrážděnosti nebo agresivnější reakce než obvykle, nebo pokud si Vy nebo Vaše rodina a přátelé všimnete důležitých změn nálad nebo chování.
- Zhoršení epilepsie:  
Vzácně se mohou záchvaty zhoršit nebo k nim může docházet častěji, zejména během prvního měsíce po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky.  
U velmi vzácné formy epilepsie s časným nástupem (epilepsie spojené s mutacemi SCN8A), která způsobuje více typů záchvatů a ztrátu dovedností, můžete zaznamenat, že záchvaty během léčby zůstávají přítomny nebo se zhoršují.  
Pokud se během užívání přípravku Keppra projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

## **Děti a dospívající**

Keppra není určena k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně).

## **Další léčivé přípravky a Keppra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný.

Neukončujte léčbu bez porady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit 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 ovlivněna.

## **Keppra 750 mg tablety obsahuje oranžovou žluť (E110)**

Barvivo oranžová žluť (E110) může způsobit alergické reakce.

## **3. Jak se Keppra užívá**

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

Vždy užívejte počet tablet dle pokynů lékaře.

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

### ***Přídavná léčba a monoterapie (od 16 let)***

- **Dospělí (≥ 18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg:**  
Doporučená dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.  
Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Keppra, lékař Vám předepíše po dobu prvních 2 týdnů **nižší dávku** před podáním nejnižší denní dávky.  
*Příklad: Jestliže má být Vaše denní dávka 1 000 mg, Vaše snížená počáteční dávka bude 1 tableta 250 mg ráno a 1 tableta 250 mg večer a dávka se bude postupně zvyšovat až do dosažení 1 000 mg denně po 2 týdnech.*
- **Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:**  
Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Keppra podle tělesné hmotnosti a dávky.
- **Dávka pro kojence (1-23 měsíců) a děti (2-11 let) s tělesnou 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 do 6 let a pro děti a dospívající (6-17 let) s tělesnou hmotností pod 50 kg a pokud tablety neumožňují přesné dávkování.

### Způsob podání

Tablety přípravku Keppra se polykají s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Můžete užívat přípravek Keppra s jídlem i bez jídla. Při užívání tablet ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

### 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.

### **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 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 je nutno vysazovat přípravek postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.

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



#### 4. Možné nežádoucí účinky

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

**Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:**

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (*multiformní erytém*)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (*Stevensův-Johnsonův syndrom*)
- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- příznaky závažných duševních změn nebo stavů, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zánět nosohltanu
- spavost, bolest hlavy.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, točení hlavy, letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění)
- závrat' (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 z 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, záchvaty úzkosti (panické záchvaty), emoční nestabilita/výkyvy nálady, neklid
- amnézie (ztráta paměti), poruchy paměti (zapomnětlivost), poruchy koordinace pohybů, parestezie (brnění), porucha soustředění (ztráta koncentrace)
- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění

- zvýšené/abnormální hodnoty testů jaterních funkcí
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění
- svalová slabost, bolest svalů
- poranění.

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktické reakce [závažné alergické reakce], Quinckeho edém [otok tváře, rtů, jazyka a hrdla])
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- delirium
- encefalopatie (podrobný popis příznaků viz odstavec „Informujte neprodleně svého lékaře“);
- záchvaty se mohou zhoršit nebo k nim může docházet častěji
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládáním pohybů, nadměrná pohybová aktivita
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevensův–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí
- kulhání nebo potíže při chůzi
- kombinace horečky, ztuhlosti svalů, nestabilního krevního tlaku a tepové frekvence, zmatenosti, poruchy vědomí (může se jednat o známky poruchy nazývané *maligní neuroleptický syndrom*). Vyskytuje se významně častěji u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

**Velmi vzácné:** mohou postihnout až 1 z 10 000 osob

- opakované nechtěné myšlenky nebo pocity či nutkání dělat určité činnosti stále dokola (obsedantně-kompulzivní porucha).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Kepra 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 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 levetiracetamum 250 mg.

Jedna tableta přípravku Keppra 500 mg obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Jedna tableta přípravku Keppra 750 mg obsahuje levetiracetamum 750 mg.

Jedna tableta přípravku Keppra 1 000 mg obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

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: hlinitý lak oranžové žluti (E110), červený oxid železitý (E172)

### Jak Keppra vypadá a co obsahuje balení

Keppra 250 mg potahované tablety jsou modré, 13 mm podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „250“ na jedné straně.

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

Keppra 500 mg potahované tablety jsou žluté, 16 mm podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „500“ na jedné straně.

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

Keppra 750 mg potahované tablety jsou oranžové, 18 mm podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „750“ na jedné straně.

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

Keppra 1 000 mg potahované tablety jsou bílé, 19 mm podlouhlé s půlicí rýhou a vyraženým „ucb“ a „1 000“ na jedné straně.

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

Tablety Keppra jsou baleny v blistrech v krabičkách obsahujících:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahující 200 (2 balení po100) potahovaných tablet.
- 1 000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné 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**

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

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

#### **Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

#### **España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

#### **France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

#### **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

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

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

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Österreich**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

#### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

#### **Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

#### **România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

#### **Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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 Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě 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 určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- 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 (krátké záškuby svalů nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
  - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

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

##### Neužívejte přípravek Keppra

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

##### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Keppra se poradte se svým lékařem.

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

- Jestliže zpozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.
- Pokud se u vás, nebo u někoho z vaší rodiny již vyskytl nepravidelný srdeční rytmus (viditelný na elektrokardiogramu), nebo pokud máte onemocnění a/nebo podstupujete léčbu, kvůli kterým jste náchylní k nepravidelnosti srdečního rytmu nebo nerovnováze solí.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud některé z následujících nežádoucích účinků začnou být závažné nebo přetrvávají déle než několik dní:

- abnormální myšlenky, pocit podrážděnosti nebo agresivnější reakce než obvykle, nebo pokud si Vy nebo Vaše rodina a přátelé všimnete důležitých změn nálad nebo chování.
- Zhoršení epilepsie  
Vzácně se mohou záchvaty zhoršit nebo k nim může docházet častěji, zejména během prvního měsíce po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky.  
U velmi vzácné formy epilepsie s časným nástupem (epilepsie spojené s mutacemi SCN8A), která způsobuje více typů záchvatů a ztrátu dovedností, můžete zaznamenat, že záchvaty během léčby zůstávají přítomny nebo se zhoršují.

Pokud se během užívání přípravku Keppra projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

### **Děti a dospívající**

Keppra není určena k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně).

### **Další léčivé přípravky a Keppra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.”

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný. Neukončujte léčbu bez rady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit 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 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 (od 16 let)**

#### **Dospělí (≥ 18 let) a dospívající (od 16 let):**

Pro pacienty od 4 let odměřte odpovídající dávku 10ml stříkačkou, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Keppra se užívá dvakrát denně, ve 2 stejných rozdělených dávkách, pro každou jednotlivou dávku se odměří 5 ml (500 mg) až 15 ml (1500 mg).

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

### **Přídavná léčba**

#### **Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let):**

Pro pacienty od 4 let odměřte odpovídající dávku 10ml stříkačkou, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Keppra se užívá dvakrát denně, ve 2 stejných rozdělených dávkách, pro každou jednotlivou dávku se odměří 5 ml (500 mg) až 15 ml (1500 mg).

#### **Dávka pro děti od 6 měsíců:**

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

**Pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky** odměřte odpovídající dávku **3ml** stříkačkou, která je součástí balení.

**Pro děti nad 4 roky** odměřte odpovídající dávku **10ml** stříkačkou, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Keppra se užívá dvakrát denně, ve 2 stejných rozdělených dávkách, pro každou jednotlivou dávku se odměří 0,1 ml (10 mg) až 0,3 ml (30 mg) na kilogram tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže s příklady dávkování).

#### **Dávka pro děti od 6 měsíců:**

Tělesná 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):**

**Pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců** odměřte odpovídající dávku **1ml** stříkačkou, která je součástí balení.

Doporučená dávka: Keppra se užívá dvakrát denně, ve 2 stejných rozdělených dávkách, pro každou jednotlivou dávku se odměří 0,07 ml (7 mg) až 0,21 ml (21 mg) na kilogram tělesné hmotnosti kojence (viz tabulka níže pro příklady dávkování).

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

Tělesná 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

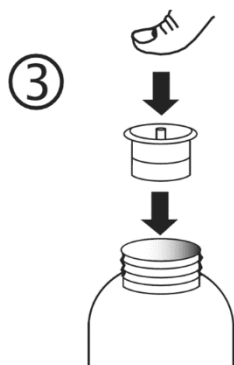
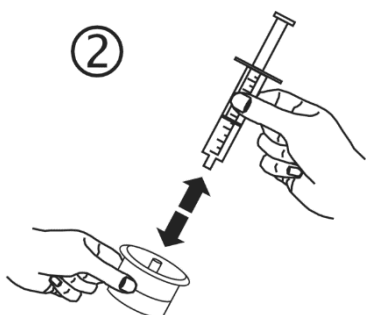
Po odměření správné dávky odpovídající stříkačkou se perorální roztok Keppra může před užitím rozředit ve sklenici vody nebo v dětské lahvi. Můžete užívat Keppru s jídlem i bez jídla. Při užívání roztoku ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

Návod k použití:

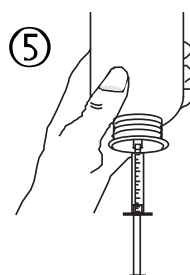
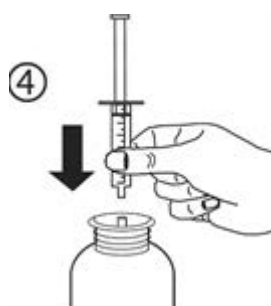
- Otevřete lahvičku: stiskněte uzávěr a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obr. 1).



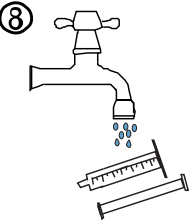
- Oddělte adaptér od stříkačky (obr. 2). Vložte adaptér stříkačky do hrdla lahvičky (obr. 3). Přesvědčte se, že je dobře upevněn.



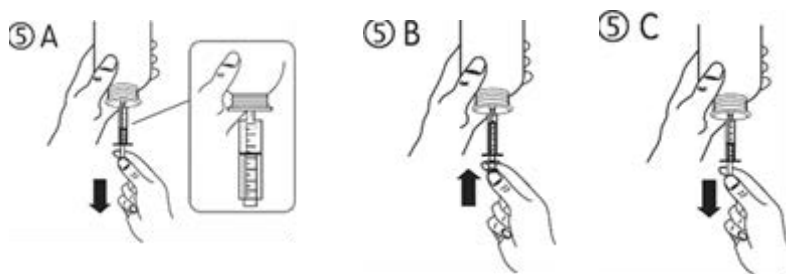
- Stříkačku vložte do adaptéru (obr. 4). Otočte lahvičku hrdlem dolů (obr. 5).



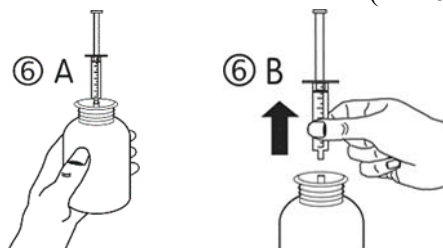
- Naplňte stříkačku malým množstvím kapaliny vytáhnutím pístu směrem dolů (obr. 5A), pak vytlačte trochu píst směrem nahoru, aby se odstranily případné vzduchové bubliny (obr. 5B).



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.

#### 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 je nutno vysazovat přípravek postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.

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

### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

#### **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:**

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (*multiformní erytém*)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (*Stevensův-Johnsonův syndrom*)
- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- příznaky závažných duševních změn nebo stavu, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zánět nosohltanu
- spavost, bolest hlavy.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, točení hlavy, letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění)
- závrať (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 z 100 osob

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

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktické reakce [závažné alergické reakce], Quinckeho edém [otok tváře, rtů, jazyka a hrdla])
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- delirium
- encefalopatie (podrobný popis příznaků viz odstavec „Informujte neprodleně svého lékaře“)
- záchvaty se mohou zhoršit nebo k nim může docházet častěji
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládním pohybů, nadměrná pohybová aktivita
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní
- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevensův–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí
- kulhání nebo potíže při chůzi
- kombinace horečky, ztuhlosti svalů, nestabilního krevního tlaku a tepové frekvence, zmatenosti, poruchy vědomí (může se jednat o známky poruchy nazývané *maligní neuroleptický syndrom*). Vyskytuje se významně častěji u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

**Velmi vzácné:** mohou postihnout až 1 z 10 000 osob

- opakované nechtěné myšlenky nebo pocity či nutkání dělat určité činnosti stále dokola (obsedantně-kompulzivní porucha).

### Hlášení nežádoucích účinků

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

## 5. Jak přípravek 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.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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 levetiracetamum 100 mg.

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 tekutina.

Skleněná lahvička přípravku Keppra s obsahem 300 ml (pro děti ve věku od 4 let, dospívající a dospělí) v papírové krabičce obsahující 10ml stříkačku pro perorální podání (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 krabičce obsahující 3ml stříkačku pro perorální podání (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 krabičce obsahující 1ml stříkačku pro perorální podání (kalibrovanou po 0,05 ml) a adaptér na stříkačku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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.

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

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 9 2514 4231 (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

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**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 9 2514 4231 (Somija)

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**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 9 2514 4221

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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 Vy nebo Vaše dítě 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 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 určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů
- 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 (krátké záškuby svalů nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
  - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

Keppra koncentrát pro infuzní roztok 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, deriváty pyrrolidonu 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 zpozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, prosím, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je Keppra, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.
- Pokud se u vás, nebo u někoho z vaší rodiny již vyskytl nepravidelný srdeční rytmus (viditelný na elektrokardiogramu), nebo pokud máte onemocnění a/nebo podstupujete léčbu, kvůli kterým jste náchylní k nepravidelnosti srdečního rytmu nebo nerovnováze solí.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud některé z následujících nežádoucích účinků začnou být závažné nebo přetrvávají déle než několik dní:

- abnormální myšlenky, pocit podrážděnosti nebo agresivnější reakce než obvykle, nebo pokud si Vy nebo Vaše rodina a přátelé všimnete důležitých změn nálad nebo chování.
- Zhoršení epilepsie  
Vzácně se mohou záchvaty zhoršit nebo k nim může docházet častěji, zejména během prvního měsíce po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky.  
U velmi vzácné formy epilepsie s časným nástupem (epilepsie spojené s mutacemi SCN8A), která způsobuje více typů záchvatů a ztrátu dovedností, můžete zaznamenat, že záchvaty během léčby zůstávají přítomny nebo se zhoršují.

Pokud se během používání přípravku Keppra projeví kterýkoli z těchto nových příznaků, co nejdříve navštivte svého lékaře.

## **Děti a dospívající**

Keppra není určena k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně).

## **Další léčivé přípravky a Keppra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný.

Neukončujte léčbu bez porady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se nedoporučuje kojení.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Keppra může narušit Vaši schopnost řídit 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 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 (k podání ústy). Můžete změnit podání potahovaných tablet nebo perorálního roztoku na nitrožilní formu a zpět bez úpravy dávky. Vaše celková denní dávka a interval mezi dávkami zůstává stejný.

#### *Přídavná léčba a monoterapie (od 16 let)*

#### **Dospělí (≥ 18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg:**

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

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

#### **Dávkování pro děti (4-11 let) a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:**

Doporučená dávka: v rozmezí 20-60 mg/kg tělesné hmotnosti každý den.

#### **Způsob a cesta podání**

Keppra se podává intravenózně (do žíly). Doporučená dávka se musí ředit 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**

- 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. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Keppra, doporučí Vám, jak přípravek Keppra postupně vysadit.

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

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

#### **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:**

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (*multiformní erytém*)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (*Stevensův-Johnsonův syndrom*)

- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- příznaky závažných duševních změn nebo stavu, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nazofaryngitida (zánět nosohltanu)
- spavost, bolest hlavy.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost
- křeče, poruchy rovnováhy, točení hlavy, letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění)
- závrať (pocit otáčení)
- kašel
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení
- vyrážka
- astenie (tělesná slabost)/únava.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 z 100 osob

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

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce
- snížený počet všech typů krvinek
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktické reakce [závažné alergické reakce], Quinckeho edém [otok tváře, rtů, jazyka a hrdla])
- snížená koncentrace sodíku v krvi
- sebevražda, poruchy osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit)
- delirium
- encefalopatie (podrobný popis příznaků viz odstavec „Informujte neprodleně svého lékaře“)
- záchvaty se mohou zhoršit nebo k nim může docházet častěji
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládním pohybů, nadměrná pohybová aktivita
- změna srdečního rytmu (na elektrokardiogramu)
- zánět slinivky břišní

- jaterní selhání, zánět jater
- náhlé snížení funkce ledvin
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevensův–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*)
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí
- kulhání nebo potíže při chůzi
- kombinace horečky, ztuhlosti svalů, nestabilního krevního tlaku a tepové frekvence, zmatenosti, poruchy vědomí (může se jednat o známky poruchy nazývané *maligní neuroleptický syndrom*). Vyskytuje se významně častěji u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

**Velmi vzácné:** mohou postihnout až 1 z 10 000 osob

- opakované nechtěné myšlenky nebo pocity či nutkání dělat určité činnosti stále dokola (obsedantně-kompulzivní porucha).

### Hlášení nežádoucích účinků

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

## 5. Jak přípravek Kepra 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 přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Kepra obsahuje

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

Pomocnými látkami jsou natrium-acetát, ledová kyselina octová, chlorid sodný, voda pro injekci.

### Jak Kepra vypadá a co obsahuje toto balení

Kepra koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirá, bezbarvá, sterilní tekutina.

Kepra koncentrát pro infuzní roztok je balen v papírové krabičce obsahující 10 injekčních lahviček s obsahem 5 ml.

### 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

**България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

**Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**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

**Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**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 9 2514 4221

**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 9 2514 4231 (Somija)

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
UCB (Pharma) Ireland Ltd  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**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

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

Tento léčivý přípravek je určen pouze na jednorázové použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

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

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