

## 1. NÁZOV LIEKU

Kepra 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modré, 13 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ueb“ a „250“ na jednej strane. Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kepra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Kepra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Monoterapia u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých ( $\geq 18$  rokov) a dospelievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne;

u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

### Osobitné skupiny pacientov

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

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)]} \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 – 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 – 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia <sup>(1)</sup>	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospievajúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 – 79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 – 49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(2) (4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Kepra perorálny roztok sa má použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

<sup>(2)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Lieková forma tablety nie je prispôbená pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Kepra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre

pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť Keppra perorálny roztok.

### *Monoterapia*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Keppra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Keppra perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Počiatočná terapeutická dávka u detí alebo dospievajúcich s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg 2 krát denne, s maximálnou dávkou 750 mg 2 krát denne. Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov*

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.\* Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi ziedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

### Pediatrická populácia

Lieková forma tablety nie je prispôsobená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých, ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

### Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

### Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík.\*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorenia neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.\*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

## Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom. V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu. V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatriká štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Keppra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch.

Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

#### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj /fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Pridavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebo.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepanej placebo kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne).

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s  $\geq 50$  % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepene centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku  $<6$  mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytnúť len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 – 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiépileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

### Dospelí a dospievajúci

#### Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) sú zvyčajne 31  $\mu\text{g/ml}$  po jednorazovej dávke 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakovanej dávke 1000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

#### Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

## Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

## Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

## Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

## Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírnsu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírensu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol počas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

#### *Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)*

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírensu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečeneňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeneňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

*Obalovacia vrstva:*

Polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastenec

Indigokarmínový hliníkový lak (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 20, 30, 50, 60, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Al/PVC blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky v kartónových škatuľkách obsahujúcich 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Kepra 500 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, 16 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ucb“ a „500“ na jednej strane. Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kepra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Kepra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Monoterapia u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých ( $\geq 18$  rokov) a dospelievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

### Osobitné skupiny pacientov

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

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)]} \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdií s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLCr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospelých, detí a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospelujúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospelujúci chlapci

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospelujúci pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia <sup>(1)</sup>	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospelujúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 - 79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(2) (4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Kepra perorálny roztok sa má použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

<sup>(2)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Lieková forma tablety nie je prispôbená pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Kepra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre

pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť Keppra perorálny roztok.

### *Monoterapia*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Keppra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Keppra perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Počiatočná terapeutická dávka pre dieťa alebo dospievajúceho s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg 2 krát denne s maximálnou dávkou 750 mg 2 krát denne. Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov*

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.\* Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi zriedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

### Pediatrická populácia

Lieková forma tablety nie je prispôsobená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

### Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

### Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík.\*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorenia neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.\*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

## Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom.

V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospievajúcich pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospievajúcich vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatriká štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Keppra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepanej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch.

Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

#### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj /fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Pridavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebo.

## Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdii pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne). 44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdii dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdii bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s  $\geq 50$  % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepene centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdii odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu

s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach.

58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Pridavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

### Dospelí a dospievajúci

#### Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) sú zvyčajne 31  $\mu\text{g/ml}$  po jednorazovej dávke 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakovanej dávke 1000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

## Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

## Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

## Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

## Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírnsu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny. Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírnsu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

#### *Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)*

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírnsu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myši, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

*Obalovacia vrstva:*

Polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastenec

Žltý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Al/PVC blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky v kartónových škatuľkách obsahujúcich 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Keppra 750 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,19 mg oranžovej žlte FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžové, 18 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vyľisovaným označením „ucb“ a „750“ na jednej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Keppra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Keppra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Monoterapia u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých ( $\geq 18$  rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

#### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

#### Osobitné skupiny pacientov

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

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)]} \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\text{x } 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospelých, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospelujúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospelujúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospelujúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia <sup>(1)</sup>	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospelujúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 - 79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(2) (4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Kepra perorálny roztok sa má použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

<sup>(2)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Lieková forma tablety nie je prispôsobená pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Keppra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť Keppra perorálny roztok.

### *Monoterapia*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Keppra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Keppra perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Počiatočná terapeutická dávka u detí alebo dospievajúcich s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg 2 krát denne, s maximálnou dávkou 750 mg 2 krát denne. Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov*

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.\* Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi ziedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

#### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

#### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

#### Pediatrická populácia

Lieková forma tablety nie je prispôsobená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

#### Pomocné látky

Kepra 750 mg filmom obalené tablety obsahuje farbivo E110, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

#### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klirensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

### Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

### Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

### Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom. V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu. V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospievajúcich pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospievajúcich vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatriká štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Keppra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepanej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch.

Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolíni. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

#### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Pridavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebo.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne). 44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebo malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom.

Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s  $\geq 50$  % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepene centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach.

58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

### Dospelí a dospievajúci

#### Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) sú zvyčajne 31  $\mu\text{g/ml}$  po jednorazovej dávke 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakovanej dávke 1000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

#### Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

## Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

## Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

## Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

## Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírnsu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírensu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol počas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

#### *Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)*

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírensu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečeneňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeneňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

*Obalovacia vrstva:*

Polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastenec

Hlinitý lak oranžovej žltej (E110)

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 20, 30, 50, 60, 80, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Al/PVC blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky v kartónových škatuľkách obsahujúcich 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Keppra 1000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, 19 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ucb“ a „1000“ na jednej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Keppra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Keppra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Monoterapia u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých ( $\geq 18$  rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

### Osobitné skupiny pacientov

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

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdií s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLCr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia <sup>(1)</sup>	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospievajúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 - 79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(2) (4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Kepra perorálny roztok sa má použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

<sup>(2)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Lieková forma tablety nie je prispôbená pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Kepra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre

pacientov, ktorí nie sú schopní prehltať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť Keppra perorálny roztok.

### *Monoterapia*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Keppra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Keppra perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltať tablety.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Počiatočná terapeutická dávka u detí alebo dospievajúcich s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg 2 krát denne, s maximálnou dávkou 750 mg 2 krát denne. Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov*

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehltať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.\* Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi zriedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

### Pediatrická populácia

Lieková forma tablety nie je prispôsobená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

#### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

#### Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

#### Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

#### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorenia neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

#### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zväžiť vzhľadom k významu dojčenia.

## Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom.

V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospievajúcich pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospievajúcich vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatriká štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Keppra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepanej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch.

Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

#### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj /fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebo.

## Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne). 44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s  $\geq 50$  % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepane centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepanej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu

s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach.

58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Pridavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

### Dospelí a dospievajúci

#### Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) sú zvyčajne 31  $\mu\text{g/ml}$  po jednorazovej dávke 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakovanej dávke 1000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

## Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

## Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

## Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

## Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírnsu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny. Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírnsu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

#### *Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)*

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírnsu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

*Obalovacia vrstva:*

Polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/PVC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Al/PVC blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky v kartónových škatuľkách obsahujúcich 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml obsahuje 2,7 mg metylparabénu (E218), 0,3 mg propylparabénu (E216) a 300 mg tekutého maltitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Keppra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Keppra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

*Monoterapia u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých ( $\geq 18$  rokov) a dospelievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

#### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

#### Osobitné skupiny pacientov

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

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia <sup>(1)</sup>	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospievajúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 - 79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(2) (4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Keppra perorálny roztok sa má použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

<sup>(2)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Kepra perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť Kepra perorálny roztok.

### Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť Kepry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Začiatková terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť až na 30 mg/kg dvakrát denne. Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne. Má sa použiť najnižšia účinná dávka.

Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

Odporúčaná dávka pre dojčatá vo veku od 6 mesiacov, deti a dospievajúcich:

Hmotnosť	Začiatková dávka: 10 mg/kg dvakrát denne	Maximálna dávka: 30 mg/kg dvakrát denne
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) dvakrát denne	180 mg (1,8 ml) dvakrát denne
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dvakrát denne	300 mg (3 ml) dvakrát denne
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dvakrát denne	450 mg (4,5 ml) dvakrát denne
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) dvakrát denne	600 mg (6 ml) dvakrát denne
25 kg	250 mg dvakrát denne	750 mg dvakrát denne
od 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dvakrát denne	1 500 mg dvakrát denne

<sup>(1)</sup> Deti s hmotnosťou 25 kg alebo nižšou majú prednostne začať liečbu Keprou 100 mg/ml perorálny roztok.

<sup>(2)</sup> Dávka u detí a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov*

Úvodná terapeutická dávka je 7 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť až na 21 mg/kg dvakrát denne. Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 7 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne. Má sa použiť najnižšia účinná dávka.

U dojčiat sa má liečba začať s perorálnym roztokom Kepra 100 mg/ml.

Odporúčaná dávka pre dojčatá vo veku od 1 mesiaca do 6 mesiacov:

Hmotnosť	Úvodná dávka: 7 mg/kg dvakrát denne	Maximálna dávka: 21 mg/kg dvakrát denne
4 kg	28 mg (0,3 ml) dvakrát denne	84 mg (0,85 ml) dvakrát denne
5 kg	35 mg (0,35 ml) dvakrát denne	105 mg (1,05 ml) dvakrát denne
7 kg	49 mg (0,5 ml) dvakrát denne	147 mg (1,5 ml) dvakrát denne

K dispozícii sú tri veľkosti balenia:

- Fľaša 300 ml s 10 ml perorálnou striekačkou (obsahujúcou až 1000 mg levetiracetamu) so stupnicou po 0,25 ml (zodpovedá 25 mg).  
Táto veľkosť balenia sa má predpisovať deťom vo veku 4 roky alebo starším, dospievajúcim a dospelým.
- Fľaša 150 ml s 3 ml perorálnou striekačkou (obsahujúcou až 300 mg levetiracetamu) so stupnicou po 0,1 ml (zodpovedá 10 mg)  
Na zaistenie presnosti dávkovania sa má pre dojčatá a mladšie deti vo veku od 6 mesiacov do 4 rokov predpisovať táto veľkosť balenia.
- 150 ml fľaša s 1 ml perorálnou striekačkou (obsahujúcou až 100 mg levetiracetamu) so stupnicou po 0,05 ml (zodpovedá 5 mg)  
Na zaistenie presnosti dávkovania sa má pre dojčatá vo veku od 1 mesiaca do 6 mesiacov predpisovať táto veľkosť balenia.

#### Spôsob podávania

Perorálny roztok sa môže zriediť v pohári vody alebo v dojčenskej fľaši a možno ho užívať s jedlom alebo bez neho. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.\*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

#### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi ziedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

#### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopenia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

#### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby

v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

#### Pediatrická populácia

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

#### Pomocné látky

Kepra 100 mg/ml perorálny roztok obsahuje metylparabén (E218) a propylparabén (E216), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (možno oneskorené).

Obsahuje taktiež tekutý maltitol; pacienti s dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

#### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

#### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klirensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

#### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

#### Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

### Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

### Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri

vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

##### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/ agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenos ť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia , parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		
<u>Poruchy gastrointestinálneho o traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečeňovej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokináz y v krvi*

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom.

V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Keppra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child

Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepanej následnej štúdií, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález

napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-konvulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne). 44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s  $\geq 50$  % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepene centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku  $<6$  mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepanej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie.

Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferencia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdiu odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdiu s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdiu bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach.

58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdiu, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdiu bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

### Dospelí a dospievajúci

#### Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) sú zvyčajne 31  $\mu\text{g/ml}$  po jednorazovej dávke 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakovanej dávke 1000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

#### Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

#### Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolyza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolyza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa

neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

### Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol  $7 \pm 1$  hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

### Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírnsu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírnsu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

### *Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)*

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírnsu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Citrónan sodný  
Monohydrát kyseliny citrónovej  
Metylparabén (E218)  
Propylparabén (E216)  
Amónium glycyrrhizinát  
Glycerol (E422)  
Tekutý maltitol (E965)  
Draselná soľ acesulfamu (E950)  
Umelá hroznová aróma  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po prvom otvorení: 7 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

300 ml žltohnedá sklenená fľaša (typ III) s bielym detským bezpečnostným uzáverom (polypropylén) v kartónovej škatuli, ktorá obsahuje tiež 10 ml kalibrovanú perorálnu striekačku (polypropylén, polyetylén) a adaptér pre striekačku (polyetylén).

150 ml žltohnedá sklenená fľaša (typ III) s bielym detským bezpečnostným uzáverom (polypropylén) v kartónovej škatuli, ktorá obsahuje tiež 3 ml kalibrovanú perorálnu striekačku (polypropylén, polyetylén) a adaptér pre striekačku (polyetylén).

150 ml žltohnedá sklenená fľaša (typ III) s bielym detským bezpečnostným uzáverom (polypropylén) v kartónovej škatuli, ktorá obsahuje tiež 1 ml kalibrovanú perorálnu striekačku (polypropylén, polyetylén) a adaptér pre striekačku (polyetylén).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Keppra 100 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 19 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra bezfarebná tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Keppra je indikovaná ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Keppra je indikovaná ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Koncentrát Keppry je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je realizovateľné perorálne podanie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Liečba Kepprou sa môže začať buď intravenóznym alebo perorálnym podaním.

Prechod z intravenózneho na perorálne podanie a naopak sa môže vykonať priamo bez titrácie. Celková denná dávka a dávkovací interval sa má zachovať.

*Monoterapia u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov*

Odporúčaná úvodná dávka je 250 mg dvakrát denne, ktorú je možné po 2 týždňoch zvýšiť na začiatočnú terapeutickú dávku 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné ďalej zvyšovať o 250 mg dvakrát denne každé dva týždne v závislosti na klinickej odpovedi. Maximálna dávka je 1500 mg dvakrát denne.

*Prídavná liečba u dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*

Začiatočná terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

#### Trvanie liečby

Nie sú žiadne skúsenosti s intravenóznym podávaním levetiracetamu počas obdobia dlhšieho ako 4 dni.

#### Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti (65 rokov a starší)*

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

*Porucha funkcie obličiek*

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$\text{CLc (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)]} \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (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 dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1500 mg dvakrát denne
Mierna	50 - 79	500 až 1000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jedenkrát denne <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať prvú úvodnú dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvencia
		Deti od 4 rokov a mladiství s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	> 80	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50 - 79	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30 - 49	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(2)</sup> Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

### Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

### *Monoterapia*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Pridavná liečba pre deti vo veku 4 až 11 rokov a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg*

Začiatková terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť až na 30 mg/kg dvakrát denne.

Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne. Má sa použiť najnižšia účinná dávka.

Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich:

Hmotnosť	Začiatková dávka: 10 mg/kg dvakrát denne	Maximálna dávka: 30 mg/kg dvakrát denne
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg dvakrát denne	450 mg dvakrát denne
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dvakrát denne	600 mg dvakrát denne
25 kg	250 mg dvakrát denne	750 mg dvakrát denne
od 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dvakrát denne	1500 mg dvakrát denne

<sup>(1)</sup> Deti s hmotnosťou 25 kg alebo nižšou majú prednostne začať liečbu Kepprou 100 mg/ml perorálny roztok.

<sup>(2)</sup> Dávka u detí a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

*Pridavná liečba pre dojčatá a deti mladšie ako 4 roky*

Bezpečnosť a účinnosť Keppry infúzneho koncentrátu u dojčiat a detí vo veku menej ako 4 roky neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné stanoviť odporúčané dávkovanie.

### Spôsob podávania

Koncentrát Keppry je určený len na intravenózne použitie a odporúčaná dávka sa musí rozpustiť v najmenej 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať intravenózne ako 15-minútová intravenózna infúzia (pozri časť 6.6).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

### Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi zriedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

### Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

### Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

### Pediatrická populácia

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

### Pomocné látky:

Tento liek obsahuje 2,5 mmol (alebo 57 mg) sodíka v maximálnej jednorazovej dávke (0,8 mmol (alebo 19 mg) v injekčnej liekovke). Musia to zohľadniť pacienti s kontrolovanou sodíkovou diétou.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká.

Úprava dávky sa nevyžaduje.

### Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka. Možno očakávať, že ostatné lieky vylučované aktívnou tubulárnou sekréciou by tiež mohli znižovať renálny klírens metabolitu. Účinok levetiracetamu na probenecid sa nezisťoval a účinok levetiracetamu na ďalšie aktívne vylučované lieky, napr. NSAID, sulfónamidy a metotrexát nie je známy.

### Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírnsu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

### Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

### Alkohol

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii Kepprou *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment. \*

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

### Fertilita

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

## **4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebo kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospelujúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách. Z dôvodu obmedzenej expozície používania intravenózne Keppy a pretože perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenózne Keppy sa opierajú o perorálne používanie Keppy.

#### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospelujúcich a detí vo veku > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitíd a			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenevej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

\*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Po podaní levetiracetamu boli zriedkavo pozorované prípady encefalopatie. Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa topiramát podáva súbežne s levetiracetamom.

V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.

V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti. U dojčiat a detí vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo podráždenie (veľmi časté, 11,7 %) a abnormálna koordinácia (časté, 3,3 %) hlásené častejšie ako u iných vekových skupín alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že Kepra sa neodlišovala (nebola inferiorna) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u

pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepanej následnej štúdií, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Po predávkovaní Kepprou sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

### Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol dosiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

*In vitro* štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania  $Ca^{2+}$  z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a  $\beta$ -karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikul s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá

koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myší. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, žeby mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny. Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepanej placebom kontrolovannej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne). 44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

*Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepanej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

*Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach.

58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

*Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.*

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetický profil bol charakterizovaný po perorálnom podaní. Jednorazová dávka 1500 mg levetiracetamu rozpustená v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla sa podáva intravenóznou infúziou počas 15 minút je bioekvivalentná s 1500 mg levetiracetamu užitého perorálne, podaného v troch 500 mg tabletkách.

Vyhodnotilo sa intravenózne podanie dávok až do 4000 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 15 minút a dávok až do 2500 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 5 minút. Farmakokinetické a bezpečnostné profily nezistili žiadne bezpečnostné riziká.

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Časovo nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu sa tiež potvrdil po 1500 mg intravenózne infúzie počas 4 dní s dávkovaním dvakrát denne.

Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

## Dospelí a dospelávajúci

### Distribúcia

Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) pozorovaná u 17 jedincov po jednorazovej intravenózne dávke 1500 mg podaných infúziou počas 15 minút bola  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (aritmetický priemer  $\pm$  štandardná odchýlka).

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme ( $< 10\%$ ). Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

### Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu  $P_{450}$  nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

*In vivo* sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

*In vitro* sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu  $P_{450}$  (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Keppry s inými liečivami alebo *naopak* nepravdepodobná.

### Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol  $7 \pm 1$  hodina a nelišil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

### Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Keppry podľa klírensu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny. Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírensu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

#### *Deti (4 až 12 rokov)*

Farmakokinetika sa u detských pacientov po intravenóznom podaní neskúmala. Na základe farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospelých po intravenóznom podaní a farmakokinetiky u detí po perorálnom podaní sa však očakáva podobná expozícia (AUC) levetiracetamu u detských pacientov vo veku 4 až 12 rokov po intravenóznom a perorálnom podaní.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6 až 12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc-matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice-matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Octan sodný  
Kyselina octová ľadová  
Chlorid sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky. \*

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas skladovania po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

\*Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) uzatvorená sivou polytetrafluóretylénuovou chlorobutylovou gumovou zátkou alebo sivou nepotiahnutou bromobutylovou gumovou zátkou a utesnená hliníkovo/polypropylénovým viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 10 injekčných liekoviek.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Na odporúčanú prípravu a podanie koncentráту Keppry pozri Tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie koncentráту Keppry

Dávka	Použitý objem	Objem rozpúšťadla	Čas infúzie	Frekvencia podávania	Celková denná dávka
250 mg	2,5 ml (polovica 5 ml injekčnej liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	500 mg/deň
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekčná liekovka)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	1000 mg/deň
1000 mg	10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	2000 mg/deň
1500 mg	15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	3000 mg/deň

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Zistilo sa, že Keppra koncentrát pre infúzy roztok je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný najmenej 24 hodín, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami v PVC vakoch pri kontrolovanej izbovej teplote 15-25 °C.

Rozpúšťadlá:

- Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerov injekčný roztok s laktátom
- 50 mg/ml (5%) injekčný roztok glukózy

Liek s výskytom častíc alebo zmenou farby sa nemá používať.  
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

4/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.