Tento dokument je schválená informácia o lieku Keppra a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúceho postupu, ktoré ovplyvnili informáciu o lieku (EMEA/H/C/000277/WS2529/0200)

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keppra>

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 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 „ucb“ a „250“ 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

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

*Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLcr (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²) = ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek (1) | ≥ 8050 – 7930 – 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = --------------------------------------

 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 m2) | Dávka a frekvencia (1) |
| 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 (2) (4) | 10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne (3) (5) |

(1) 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.

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

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

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

(5) 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 m2 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

*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.

Pri všetkých indikáciách sa má 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 pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

*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.

**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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

(1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

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

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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 pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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 ≥ 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 obidvoch 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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 – 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 koncentráciami 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 (Cmax) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (Cmax) sú zvyčajne 31 g/ml po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 g/ml po opakovanej dávke 1 000 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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)*

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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 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/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro* *tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

*Obaľovacia vrstva*:

Polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastenec

Indigokarmínový hlinitý 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**

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

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 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.

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

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

*Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia.*

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLcr (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²)= ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (1) | ≥ 8050 ‑ 7930 ‑ 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = --------------------------------------

 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 m2) | Dávka a frekvencia (1) |
| 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 (2) (4) | 10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne (3) (5) |

(1) 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.

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

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

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

(5) 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 m2 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

*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.

Pri všetkých indikáciách sa má 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 pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

*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.

**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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

(1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť sppojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

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

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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 pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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 ≥ 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 obidvoch 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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 ‑ 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 koncentráciami 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 (Cmax) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (Cmax) sú zvyčajne 31 g/ml po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 g/ml po opakovanej dávke 1 000 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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)*

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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 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/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro* *tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

*Obaľovacia 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 REGISTRÁCII**

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**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://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 vylisovaným 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**

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLcr (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²) = ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (1) | ≥ 8050 ‑ 7930 ‑ 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = --------------------------------------

 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 m2) | Dávka a frekvencia (1) |
| 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 (2) (4) | 10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne (3) (5) |

(1) 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.

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

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

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

(5) 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 m2 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

*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.

Pri všetkých indikáciách sa má 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 pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

*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.

**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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium  | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

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

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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 pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 Ca2+ v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca2+ z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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 ≥ 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 obidvoch 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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 ‑ 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 koncentráciami 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 (Cmax) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (Cmax) sú zvyčajne 31 g/ml po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 g/ml po opakovanej dávke 1 000 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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)*

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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 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/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro* *tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

*Obaľovacia 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**

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

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 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.

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

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

*Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLcr (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²) = ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (1) | ≥ 8050 ‑ 7930 ‑ 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = --------------------------------------

 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 m2) | Dávka a frekvencia (1) |
| 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 (2) (4) | 10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne (3) (5) |

(1) 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.

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

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

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

(5) 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 m2 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

*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.

Pri všetkých indikáciách sa má 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 pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

*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.

**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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium  | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

(1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

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

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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 pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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 ≥ 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 obidvoch 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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 ‑ 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 koncentráciami 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 (Cmax) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (Cmax) sú zvyčajne 31 g/ml po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 g/ml po opakovanej dávke 1 000 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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)*

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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 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/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro* *tablety:*

Sodná soľ kroskarmelózy

Makrogol 6000

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

*Obaľovacia 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 REGISTRÁCII**

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**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://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 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

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

*Dospelí* *(≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLcr (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²) = ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (1) | ≥ 8050 ‑ 7930 ‑ 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, deti a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = -------------------------------------

 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 m2) | Dávka a frekvencia (1) |
| 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 (2) (4) | 10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne (3) (5) |

(1) 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.

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

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

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

(5) 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 m2 odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

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

Keppra 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 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

*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*

Začiatočná terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť o 10 mg/kg dvakrát denne každé 2 týždne až na 30 mg/kg dvakrát denne. Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne. Pri všetkých indikáciách sa má použiť najnižšia účinná dávka.

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

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hmotnosť | Začiatočná dávka:10 mg/kg dvakrát denne | Maximálna dávka:30 mg/kg dvakrát denne |
| 6 kg (1) | 60 mg (0,6 ml) dvakrát denne | 180 mg (1,8 ml) dvakrát denne |
| 10 kg (1) | 100 mg (1 ml) dvakrát denne | 300 mg (3 ml) dvakrát denne |
| 15 kg (1) | 150 mg (1,5 ml) dvakrát denne | 450 mg (4,5 ml) dvakrát denne |
| 20 kg (1) | 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 (2) | 500 mg dvakrát denne | 1 500 mg dvakrát denne |

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

(2) 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 o 7 mg/kg dvakrát denne každé 2 týždne až na odporúčanú dávku 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 Keppra 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 1 000 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 5 ml perorálnou striekačkou (obsahujúcou až 500 mg levetiracetamu) so stupnicou po 0,1 ml (zodpovedá 10 mg) od 0,3 ml do 5 ml a po 0,25 ml (zodpovedá 25 mg) od 0,25 ml do 5 ml.

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.

**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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správania

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správania vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania takýchto správaní je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné prerušenie liečby. V prípade zvažovania prerušenia si pozrite časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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

Keppra 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.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

(1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

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

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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 pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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 ≥ 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 obidvoch 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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 ‑ 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 koncentráciami 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 (Cmax) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (Cmax) sú zvyčajne 31 g/ml po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 g/ml po opakovanej dávke 1 000 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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)*

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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12‑násobok maximálne dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6‑násobok maximálne dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 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**

Uchovávajte 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 5 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**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://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.

*Parciálne záchvaty*

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

*Všetky indikácie*

*Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (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. Možno však podávať nižšiu začiatočnú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

*Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 4 rokov*

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

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.

 140-vek (roky)] x hmotnosť (kg)

CLc (ml/min) = -------------------------------------------- (x 0,85 u žien)

 72 x kreatinín v sére (mg/dl)

CLcr sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

 Clcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m²) = ------------------------ x 1,73

 BSA pacienta (m²)

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | Dávka a frekvencia |
| NormálnaMiernaStredne závažnáZávažnáDialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (1) | ≥ 8050 ‑ 7930 ‑ 49< 30- | 500 až 1 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg dvakrát denne250 až 750 mg dvakrát denne250 až 500 mg dvakrát denne500 až 1 000 mg jedenkrát denne (2) |

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

(2) 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 štúdii s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CLcr v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich a deti s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

 Výška (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = -------------------------------------

 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 deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m2) | 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 (1) (2) |

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

(2) 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 m2 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.

*Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.*

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

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

Začiatočná 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. Pri všetkých indikáciách sa má použiť najnižšia účinná dávka.

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

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hmotnosť | Začiatočná dávka:10 mg/kg dvakrát denne | Maximálna dávka:30 mg/kg dvakrát denne |
| 15 kg (1) | 150 mg dvakrát denne | 450 mg dvakrát denne |
| 20 kg (1) | 200 mg dvakrát denne | 600 mg dvakrát denne |
| 25 kg | 250 mg dvakrát denne | 750 mg dvakrát denne |
| od 50 kg (2) | 500 mg dvakrát denne | 1 500 mg dvakrát denne |

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

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

*Prídavná 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**

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, placebom 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.

Abnormálne a agresívne správania

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správania vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania takýchto správaní je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné prerušenie liečby. V prípade zvažovania prerušenia si pozrite časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napäťovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

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), čo zodpovedá 2,85 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. 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 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 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 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 dispozícií 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.

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.

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 obsluhe 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 placebom 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. Z dôvodu obmedzenej expozície používania intravenóznej Keppry a pretože perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenóznej Keppry sa opierajú o perorálne používanie Keppry.

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: (> 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

| TOS MedDRA | Kategória frekvencie |  |
| --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída  |  |  | Infekcia |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  |  | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)(1),hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy |  | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia |  |
| Psychické poruchy |  | 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, delírium | Obsedantno-kompulzívna porucha(2) |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígny syndróm(3) |  |
| Poruchy oka |  |  | Diplopia, rozmazané videnie |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu |  | Vertigo |  |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  |  |  | Predĺžený QT v elektrokardiograme  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu |  | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea |  | Pankreatitída |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest |  |  | Abnormálne testy pečeňovej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva |  | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi(3) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútne zlyhanie obličiek |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |  | Asténia/únava |  |  |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | Úraz |  |  |

(1) Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

(2) V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

(3) Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Multiorgánové reakcie z precitlivenosti*

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, DRESS) boli hlásené v zriedkavých prípadoch u pacientov liečených levetiracetamom. Klinické prejavy sa môžu vyskytnúť 2 až 8 týždňov po začatí liečby. Tieto reakcie majú rôznorodé prejavy, ale zvyčajne sa prejavujú horúčkou, vyrážkou, edémom tváre, lymfadenopatiami, hematologickými abnormalitami a môžu byť spojené s postihnutím rôznych orgánových systémov, najmä pečene. V prípade podozrenia na multiorgánovú reakciu z precitlivenosti sa má liečba levetiracetamom prerušiť.

Riziko anorexie je vyššie, keď sa topiramát podáva súbežne s levetiracetamom.

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

V niektorých prípadoch pancytopénie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

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 štúdii 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. 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-inferiórnym 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 inferiórna) 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 štúdii, 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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Po predávkovaniach 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 pyrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrolidín 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 Ca2+ v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca2+ z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam naviac čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a ß-karbolínmi. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. 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, žeby 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 a detí vo veku od 4* *rokov s epilepsiou.*

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 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 1 000, 2 000 alebo 3 000 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 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.

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 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 ‑ 3 000 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 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 3 000 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 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 3 000 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 1 500 mg levetiracetamu rozpustená v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla sa podáva intravenóznou infúziou počas 15 minút je bioekvivalentná s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálne, podaného v troch 500 mg tabletách.

Vyhodnotilo sa intravenózne podanie dávok až do 4 000 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 1 500 mg intravenóznej 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 dospievajúci

Distribúcia

Maximálna plazmatická koncentrácia (Cmax) pozorovaná u 17 jedincov po jednorazovej intravenóznej dávke 1 500 mg podaných infúziou počas 15 minút bola 51 ± 19 μg/ml (aritmetický priemer ± 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 pečeňového 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 pečeňového cytochrómu P450 (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 71 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 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 pečeňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečeňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6‑násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 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 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12‑násobok maximálne dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 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/m2 plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6‑násobok maximálne dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 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 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálne dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m2 plochy povrchu tela).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Octan sodný

Kyselina octová ľadová

Chlorid sodný

Voda na injekcie

**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.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) uzatvorená 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 koncentrátu Keppry pozri Tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie koncentrátu 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 | 1 000 mg/deň |
| 1 000 mg | 10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)  | 100 ml | 15 minút | Dvakrát denne | 2 000 mg/deň |
| 1 500 mg | 15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky) | 100 ml | 15 minút | Dvakrát denne | 3 000 mg/deň |

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Zistilo sa, že Keppra koncentrát pre infúzny 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/1/00/146/033

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

Dátum prvej registrácie: 29. september 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety

UCB Pharma SA alebo Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l’Alleud I-10044 Pianezza

Belgicko Taliansko

Infúzny koncentrát

UCB Pharma SA alebo Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l’Alleud I-10044 Pianezza

Belgicko Taliansko

Perorálny roztok

NextPharma SAS alebo UCB Pharma SA

17, Route de Meulan Chemin du Foriest

F-78520 Limay B-1420 Braine-l’Alleud

Francúzsko Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods.7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tabletami**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 250 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

20 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

50 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

100 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/001 *20 tabliet*

EU/1/00/146/002 *30 tabliet*

EU/1/00/146/003 *50 tabliet*

EU/1/00/146/004 *60 tabliet*

EU/1/00/146/005 *100 tabliet*

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 250 mg

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje *100 x 1 tableta*

* 1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

* 1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 200 (2 x 100) tabletami obsahujúca blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 250 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multipack 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/029 *200 tabliet (2 balenia po 100)*

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 250 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKO**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre škatuľku s 200 (2 x 100) tabletami bez blue boxu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 250 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 250 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**
2. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Al/PVC blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 250 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120 tabletami**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 500 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 filmom obalených tabliet

20 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

50 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

100 x 1 filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/006 *10 tabliet*

EU/1/00/146/007 *20 tabliet*

EU/1/00/146/008 *30 tabliet*

EU/1/00/146/009 *50 tabliet*

EU/1/00/146/010 *60 tabliet*

EU/1/00/146/011 *100 tabliet*

EU/1/00/146/012 *120 tabliet*

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 500 mg

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje *100 x 1 tableta*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 200 (2 x 100) tabletami obsahujúca blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 500 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multipack 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/013 *200 tabliet (2 balenia po 100)*

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 500 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre škatuľku s 200 (2 x 100) tabletami bez blue boxu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 500 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)** **PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 500 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**
2. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Al/PVC blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 500 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1) tabletami**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 750 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje žlť oranžovú (E 110). Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

20 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

50 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

80 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

100 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/014 *20 tabliet*

EU/1/00/146/015 *30 tabliet*

EU/1/00/146/016 *50 tabliet*

EU/1/00/146/017 *60 tabliet*

EU/1/00/146/018 *80 tabliet*

EU/1/00/146/019 *100 tabliet*

EU/1/00/146/036 *100 x 1 tableta*

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 750 mg

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje *100 x 1 tableta*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 200 (2 x 100) tabletami obsahujúca blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 750 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje oranžovú žlť (E110). Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multipack 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/028 *200 tabliet (2 balenia po 100)*

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 750 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre škatuľku s 200 (2 x 100) tabletami bez blue boxu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 750 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje žlť oranžovú (E 110). Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 750 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**
2. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Al/PVC blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 750 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**DAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tabletami**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 filmom obalených tabliet

20 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

50 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

100 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/020 *10 tabliet*

EU/1/00/146/021 *20 tabliet*

EU/1/00/146/022 *30 tabliet*

EU/1/00/146/023 *50 tabliet*

EU/1/00/146/024 *60 tabliet*

EU/1/00/146/025 *100 tabliet*

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 1 000 mg

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje *100 x 1 tableta*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s 200 (2 x 100) tabletami obsahujúca blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multipack 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/026 *200 tabliet (2 balenia po 100)*

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 1 000 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre škatuľku s 200 (2 x 100) tabletami bez blue boxu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 1 000 mg

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**
2. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Al/PVC blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety

levetiracetam

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB logo

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**Fľaša 300 ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok

levetiracetam

Pre dospelých a deti vo veku od 4 rokov.

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje E216, E218 a tekutý maltitol.

Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

300 ml perorálneho roztoku

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Používajte iba priloženú 10 ml striekačku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Nepoužívajte dlhšie ako 7 mesiacov po prvom otvorení fľaše.

Dátum otvorenia: *len na vonkajšom obale*

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/027

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 100 mg/ml *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

*len na vonkajšom obale*

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**Fľaša 150 ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok

levetiracetam

Pre deti vo veku 6 mesiacov až menej ako 4 roky.

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje E216, E218 a tekutý maltitol.

Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

150 ml perorálneho roztoku

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Používajte iba priloženú 5 ml striekačku.

NOVÁ STRIEKAČKA

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Nepoužívajte dlhšie ako 7 mesiacov po prvom otvorení fľaše.

Dátum otvorenia: *len na vonkajšom obale*

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/031

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 100 mg/ml *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

*len na vonkajšom obale*

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**Fľaša 150 ml**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok

levetiracetam

Pre deti vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov.

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje E216, E218 a tekutý maltitol.

Pozri písomnú informáciu s ďalšími informáciami.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

150 ml perorálneho roztoku

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

Používajte iba priloženú 1 ml striekačku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Nepoužívajte dlhšie ako 7 mesiacov po prvom otvorení fľaše.

Dátum otvorenia: *len na vonkajšom obale*

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/032

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

keppra 100 mg/ml *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. *len na vonkajšom obale*

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

*len na vonkajšom obale*

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľa s 10 injekčnými liekovkami**

**1. NÁZOV LIEKU**

Keppra 100 mg/ml infúzny koncentrát

levetiracetam

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg/5 ml levetiracetamu.

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Ostatné zložky sú octan sodný, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekciu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

500 mg/5 ml

10 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.

**5. SPÔSOB A CESTA** (**CESTY) PODANIA**

Na vnútrožilové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite okamžite po zriedení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/00/146/033 (*nepotiahnutá zátka*)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

1. **ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s 5 ml**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Keppra 100 mg/ml sterilný koncentrát

levetiracetam

i.v.

**2. SPÔSOB PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite okamžite po zriedení.

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

500 mg/5 ml

**6. INÉ**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Keppra 250 mg filmom obalené tablety**

**Keppra 500 mg filmom obalené tablety**

**Keppra 750 mg filmom obalené tablety**

**Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety**

levetiracetam

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať vy alebo vaše dieťa tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete**:

1. Čo je Keppra a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Keppru

3. Ako užívať Keppru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Keppru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Keppra a na čo sa používa**

Levetiracetam je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Keppra sa používa:

* + - * samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (kŕče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
			* ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
* parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca
* myoklonických záchvatov (krátke zášklby svalov alebo skupiny svalov)

u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou

* primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (veľké záchvaty, vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetické príčiny).
1. **Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete Keppru**

**Neužívajte Keppru**

* ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Keppru, obráťte sa na svojho lekára

* Ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
* Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
* U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Keppra, sa vyskytli myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
* Ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenú rovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

* Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
* Zhoršenie epilepsie:

Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky.

Pri veľmi zriedkavej forme epilepsie s včasným nástupom (epilepsia súvisiaca s mutáciami SCN8A), ktorá spôsobuje viaceré druhy záchvatov a stratu zručností, môžete spozorovať, že záchvaty pretrvávajú alebo sa zhoršia počas liečby.

Ak sa u vás počas užívania Keppry vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

**Deti a dospievajúci**
Keppra nie je určená na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

**Iné lieky a Keppra**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať počas tehotenstva len v prípade, že ho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný.

Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Keppra môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

**Keppra 750 mg tablety obsahuje oranžovú žlť FCF (E110)**

Farbivo oranžová žlť FCF (E110) môže vyvolať alergické reakcie.

**Keppra obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako užívať Keppru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívajte toľko tabliet, koľko vám predpísal váš lekár.

Keppra sa musí užívať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

***Prídavná liečba a monoterapia (vo veku od 16 rokov)***

* **Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou:**

Odporúčaná dávka: medzi 1 000 mg a 3 000 mg každý deň.

Ak začínate užívať Keppru po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.

*Príklad: ak vaša denná dávka má byť 1 000 mg, vaša znížená počiatočná dávka je 1 tableta s 250 mg ráno a 1 tableta s 250 mg večer, a táto dávka sa bude postupne zvyšovať po dosiahnutie dávky 1 000 mg denne po 2 týždňoch.*

* **Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo nižšou:**

Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu liekovú formu Keppry podľa telesnej hmotnosti a dávky.

* **Dávka u dojčiat (1 až 23** **mesiacov) a detí (2 až 11** **rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:**

Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu liekovú formu Keppry podľa veku, telesnej hmotnosti a dávky.

Pre dojčatá a deti vo veku do 6 rokov a pre deti a dospievajúcich (od 6 do 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg a ak tablety neumožňujú presné dávkovanie, je vhodnejšou formou Keppra 100 mg/ml perorálny roztok.

Spôsob podávania:

Tablety Keppra sa zapíjajú dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Keppru môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.

Dĺžka liečby:

* Keppra sa používa na dlhodobú liečbu. V liečbe Kepprou máte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
* Svoju liečbu neukončujte bez dohody so svojím lekárom, pretože to môže zosilniť vaše záchvaty.

**Ak užijete viac Keppry, ako máte**

Možné vedľajšie účinky predávkovania Keppry sú ospalosť, motorický nepokoj, agresivita, zníženie ostražitosti, útlm dýchania a kóma.

Pokiaľ ste užili viac tabliet, ako ste mali, vyhľadajte svojho lekára. Váš lekár určí najlepšiu možnú liečbu predávkovania.

**Ak zabudnete užiť Keppru**

Pokiaľ ste zabudli jednu alebo viacero dávok, vyhľadajte svojho lekára.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

**Ak prestanete užívať Keppru**

Pri ukončovaní liečby sa má Keppra vysadzovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov. Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Kepprou, poučí vás, ako Keppru postupne vysadzovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ak u seba spozorujete:**

* slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť

o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie

* opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
* príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky

s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeňových enzýmov v krvných testoch

a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť ku zväčšeniu

lymfatických uzlín a postihnutiu iných telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi [DRESS])

* príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
* kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky

obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) *(multiformný erytém)*

* po celom tele rozsiahlu vyrážku s pľuzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)
* závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela *(toxická epidermálna nekrolýza)*
* príznaky závažných psychických zmien alebo stavy, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnolencia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnutia mozgu (encefalopatia).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nazofaryngytida (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky, ako je ospalosť, únava a závrat, vyskytovať častejšie. Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

* nazofaryngitída (zápal nosohltana);
* somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

* anorexia (strata chuti do jedla);
* depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
* záchvat, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (svojvoľné trasenie);
* vertigo (pocit točenia);
* kašeľ;
* bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
* vyrážka;
* asténia/únava (vyčerpanosť).

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

* znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
* zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
* pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;
* amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladenie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
* diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
* zvýšené/nezvyčajné hodnoty testov pečeňovej funkcie;
* vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
* svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
* úrazy.

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

* infekcia;
* znížený počet všetkých typov krviniek;
* závažné reakcie z precitlivenosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla]);
* znížená koncentrácia sodíka v krvi;
* samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
* delírium;
* encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
* záchvaty sa môžu zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie;
* nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
* zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
* pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy);
* zlyhanie pečene, hepatitída (žltačka);
* náhle zníženie funkcie obličiek;
* kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s pľuzgiermi a olupovaním kože, hlavne okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov‑Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*);
* rozpad svalového tkaniva (rabdomyolýza) a s tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín;
* krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
* kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

**Veľmi zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb

* opakované nežiaduce myšlienky alebo pocity alebo nutkanie robiť niečo znova a znova (obsedantno-kompulzívna porucha).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Keppru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na kartónovej škatuli a blistri po EXP.

Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Keppra obsahuje**

Liečivo je levetiracetam.

Jedna tableta Keppry 250 mg obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Keppry 500 mg obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Keppry 750 mg obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Keppry 1 000 mg obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

Ďalšie zložky sú:

*Jadro tablety:* sodná soľ kroskarmelózy, makrogol 6000, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát.

*Filmová vrstva:* polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastenec, farbivá\*.

\* Farbivá sú:

250 mg tableta: indigokarmínový hlinitý lak (E132)

500 mg tableta: žltý oxid železitý (E172)

750 mg tableta: hlinitý lak oranžovej žltej FCF (E110), červený oxid železitý (E172)

1 000 mg tableta: (žiadne ďalšie farbivá).

**Ako vyzerá Keppra a obsah balenia**

Keppra 250 mg filmom obalené tablety sú modré, 13 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ucb“ a „250“ na jednej strane.

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

Keppra 500 mg filmom obalené tablety sú žlté, 16 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ucb“ a „500“ na jednej strane.

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

Keppra 750 mg filmom obalené tablety sú oranžové, 18 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným 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.

Keppra 1 000 mg filmom obalené tablety sú biele, 19 mm podlhovasté s deliacou ryhou a s vylisovaným označením „ucb“ a „1 000“ na jednej strane.

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

Tablety Keppra sú balené v blistrových baleniach dodávaných v kartónových škatuliach obsahujúcich:

* 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet
* 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet
* 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet
* 1 000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

Balenie 100 x 1 tableta je dostupné v hliníkových/PVC blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky. Všetky ostatné balenia sú dostupné v štandardných hliníkových/PVC blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgicko.

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**UCB Pharma SA/NVTel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**UAB Medfiles Tel: +370 5 246 16 40  |
| **България**Ю СИ БИ България ЕООДTeл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**UCB Pharma SA/NVTél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**UCB s.r.o.Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**UCB Magyarország Kft.Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**UCB Nordic A/STlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**Pharmasud Ltd.Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**UCB Pharma GmbHTel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**UCB Pharma B.V.Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**OÜ Medfiles Tel: +372 730 5415  | **Norge**UCB Nordic A/STlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**UCB Α.Ε. Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**UCB Pharma GmbHTel: + 43 (0)1 291 80 00  |
| **España**UCB Pharma, S.A.Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**UCB Pharma Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**UCB Pharma S.A.Tél : + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**Medis Adria d.o.o.Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**UCB Pharma România S.R.L.Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**UCB (Pharma) Ireland Ltd.Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**Medis, d.o.o.Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**UCB Nordic A/SSími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**UCB s.r.o., organizačná zložkaTel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**UCB Pharma S.p.A.Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**UCB Pharma Oy FinlandPuh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**Lifepharma (Z.A.M.) LtdΤηλ: + 357 22 34 74 40  | **Sverige**UCB Nordic A/STel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**Medfiles SIA Tel: +371 67 370 250 |  |

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

**Ďalšie zdroje informácií**

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

**Písomná informácia pre používateľa**

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok

levetiracetam

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete vy alebo vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete**:

1. Čo je Keppra a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Keppru

3. Ako užívať Keppru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Keppru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Keppra a na čo sa používa**

Levetiracetam je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Keppra sa používa:

* samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (kŕče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
* ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
* parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca
* myoklonických záchvatov (krátke zášklby svalov alebo skupiny svalov) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou
* primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (veľké záchvaty vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetické príčiny).

**2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete Keppru**

**Neužívajte Keppru**

* ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Keppru, obráťte sa na svojho lekára

* Ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
* Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
* U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Keppra, sa vyskytli myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
* Ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenú rovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

* Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
* Zhoršenie epilepsie:

Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky.

Pri veľmi zriedkavej forme epilepsie s včasným nástupom (epilepsia súvisiaca s mutáciami SCN8A), ktorá spôsobuje viaceré druhy záchvatov a stratu zručností, môžete spozorovať, že záchvaty pretrvávajú alebo sa zhoršia počas liečby.

Ak sa u vás počas užívania Keppry vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

**Deti a dospievajúci**
Keppra nie je určená na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

**Iné lieky a Keppra**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať počas tehotenstva len v prípade, že ho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný.

Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Keppra môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

**Keppra obsahuje metylparabén, propylparabén a maltitol**

Keppra perorálny roztok obsahuje metylparabén (E218) a propylparabén (E216), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (prípadne oneskorené).

Keppra perorálny roztok obsahuje tiež maltitol. Ak vám váš lekár oznámil, že máte intoleranciu na niektoré cukry, kontaktujte ho ešte pred užitím tohto lieku.

**Keppra obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako užívať Keppru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Keppra sa musí užívať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

Perorálny roztok užívajte podľa pokynov svojho lekára.

***Monoterapia (vo veku od 16 rokov)***

**Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci** **(vo veku od 16 rokov):**

V prípade pacientov vo veku od 4 rokov odmerajte príslušnú dávku pomocou 10 ml striekačky, ktorá je súčasťou balenia.

Odporúčaná dávka: Keppra sa užíva dvakrát denne, v dvoch rovnomerne rozdelených dávkach, pre každú jednotlivú dávku sa odmeria 5 ml (500 mg) až 15 ml (1 500 mg).

Ak začínate užívať Keppru po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.

***Prídavná liečba***

**Dávka u dospelých a dospievajúcich (12 až 17 rokov):**

V prípade pacientov vo veku od 4 rokov odmerajte príslušnú dávku pomocou 10 ml striekačky, ktorá je súčasťou balenia.

Odporúčaná dávka: Keppra se užíva dvakrát denne, v dvoch rovnomerne rozdelených dávkach, pre každú jednotlivú dávku sa odmeria 5 ml (500 mg) až 15 ml (1 500 mg).

**Dávka pre deti vo veku od 6 mesiacov a starších:**

Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu liekovú formu lieku Keppra podľa veku, telesnej hmotnosti a dávky.

**Pre deti vo veku od 6 mesiacov do 4 rokov** odmerajte odpovedajúcu dávku pomocou **5 ml** striekačky, ktorá je súčasťou balenia.

**Pre deti vo veku od 4 rokov** odmerajte odpovedajúcu dávku pomocou **10 ml** striekačky, ktorá je súčasťou balenia.

Odporúčaná dávka: Keppra se užíva dvakrát denne, v dvoch rovnomerne rozdelených dávkach, pre každú jednotlivú dávku sa odmeria 0,1 ml (10 mg) až 0,3 ml (30 mg) na kg telesnej hmotnosti dieťaťa (príklady dávkovania sú uvedené nižšie v tabuľke).

**Dávkovanie u detí vo veku od 6 mesiacov:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hmotnosť | Začiatočná dávka: 0,1 ml/kg dvakrát denne | Maximálna dávka: 0,3 ml/kg dvakrát denne |
| 6 kg | 0,6 ml dvakrát denne | 1,8 ml dvakrát denne |
| 8 kg | 0,8 ml dvakrát denne | 2,4 ml dvakrát denne |
| 10 kg | 1 ml dvakrát denne | 3 ml dvakrát denne |
| 15 kg | 1,5 ml dvakrát denne | 4,5 ml dvakrát denne |
| 20 kg | 2 ml dvakrát denne | 6 ml dvakrát denne |
| 25 kg | 2,5 ml dvakrát denne | 7,5 ml dvakrát denne |
| od 50 kg | 5 ml dvakrát denne | 15 ml dvakrát denne |

**Dávka u dojčiat (od 1 do 6** **mesiacov):**

**U dojčiat vo veku od 1 do 6 mesiacov** odmerajte odpovedajúcu dávku pomocou **1 ml** striekačky, ktorá je súčasťou balenia.

Odporúčaná dávka: Keppra sa užíva dvakrát denne, v dvoch rovnomerne rozdelených dávkach, pre každú jednotlivú dávku sa odmeria 0,07 ml (7 mg) až 0,21 ml (21 mg) na kg telesnej hmotnosti dojčaťa (príklady dávkovania sú uvedené nižšie v tabuľke).

**Dávkovanie u dojčiat (od 1 do 6 mesiacov):**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hmotnosť | Začiatočná dávka: 0,07 ml/kg dvakrát denne  | Maximálna dávka: 0,21 ml/kg dvakrát denne |
| 4 kg  | 0,3 ml dvakrát denne  | 0,85 ml dvakrát denne  |
| 5 kg  | 0,35 ml dvakrát denne  | 1,05 ml dvakrát denne  |
| 6 kg  | 0,45 ml dvakrát denne  | 1,25 ml dvakrát denne  |
| 7 kg | 0,5 ml dvakrát denne | 1,5 ml dvakrát denne |

**Spôsob podávania:**

Po odmeraní správnej dávky odpovedajúcou striekačkou môže byť perorálny roztok Keppra rozriedený v pohári vody alebo v detskej fľaši s vodou.

Keppru môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.

Pokyny na použitie perorálnej striekačky:

* Otvorenie fľaše: zatlačte viečko a otočte ho proti smeru hodinových ručičiek (obrázok 1).



* Pri prvom užití Keppry postupujte podľa týchto krokov:
* Odstráňte adaptér z perorálnej striekačky (obrázok 2).
* Vložte adaptér do hornej časti fľašky (obrázok 3). Ubezpečte sa, že je dobre upevnený na mieste. Po použití nie je potrebné odstraňovať adaptér.





* Pri každom užití Keppry postupujte podľa týchto krokov:
* Zasuňte perorálnu striekačku do otvoru adaptéra (obrázok 4).
* Fľašku otočte hore dnom (obrázok 5).





* Držte fľašku hore dnom v jednej ruke a druhou rukou naplňte perorálnu striekačku.
* Potiahnite piest smerom nadol, aby ste naplnili perorálnu striekačku malým množstvom roztoku (obrázok 5A).
* Potom zatlačte piest smerom nahor, aby ste odstránili akékoľvek prípadné vzduchové bubliny (obrázok 5B).
* Potiahnite piest smerom nadol až po značku v mililitroch (ml) na perorálnej striekačke, ktorá zodpovedá dávke predpísanej vaším lekárom (obrázok 5C). Piest môže pri prvom dávkovaní vystúpiť späť nahor do valca striekačky. Preto zabezpečte, aby bol piest držaný v danej polohe až kým sa dávkovacia striekačka neodpojí od fľašky.



* Fľašku otočte do normálnej polohy (obrázok 6A). Odstráňte striekačku z adaptéra (obrázok 6B).



* Vyprázdnite obsah striekačky do pohára s vodou alebo dojčenskej fľašky zatlačením piestu na dno striekačky (obrázok 7).



* Vypite celý obsah pohára/dojčenskej fľašky.
* Zatvorte fľašku plastovým skrutkovacím uzáverom (nie je potrebné odstraňovať adaptér).
* Na vyčistenie striekačky ju opláchnite len studenou vodou, pričom niekoľkokrát pohybujte piestom nahor a nadol, aby ste nabrali a vytlačili vodu, bez toho, aby ste obe súčasti oddelili (obrázok 8).
* Fľašku, perorálnu striekačku a písomnú informáciu pre používateľa uchovávajte v škatuľke.

**Dĺžka liečby:**

* Keppra sa používa na dlhodobú liečbu. V liečbe Kepprou máte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
* Svoju liečbu neukončujte bez dohody so svojím lekárom, pretože to môže zosilniť vaše záchvaty.

**Ak užijete viac Keppry, ako máte**

Možné vedľajšie účinky predávkovania Keppry sú ospalosť, motorický nepokoj, agresivita, zníženie ostražitosti, útlm dýchania a kóma.

Pokiaľ ste užili viac Keppry, ako ste mali, vyhľadajte svojho lekára. Váš lekár určí najlepšiu možnú liečbu predávkovania.

**Ak zabudnete užiť Keppru**

Pokiaľ ste zabudli jednu alebo viacero dávok, vyhľadajte svojho lekára.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Keppru**

Pri ukončovaní liečby sa má Keppra vysadzovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov. Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Kepprou, poučí vás, ako Keppru postupne vysadzovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ak u seba spozorujete:**

* slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť

o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie

* opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
* príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky

s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeňových enzýmov v krvných testoch

a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť ku zväčšeniu lymfatických uzlín a postihnutiu iných telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi [DRESS])

* príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
* kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky

obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) *(multiformný erytém)*

* po celom tele rozsiahlu vyrážku s pľuzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí

a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)

* závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela *(toxická epidermálna nekrolýza)*
* príznaky závažných psychických zmien alebo stavy, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnolencia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnutia mozgu (encefalopatia).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngytida (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky, ako je ospalosť, únava a závrat, vyskytovať častejšie. Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

* nazofaryngitída (zápal nosohltana);
* somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

* anorexia (strata chuti do jedla);
* depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
* záchvat, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (svojvoľné trasenie);
* vertigo (pocit točenia);
* kašeľ;
* bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
* vyrážka;
* asténia/únava (vyčerpanosť).

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

* znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
* zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
* pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;
* amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladenie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
* diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
* zvýšené/nezvyčajné hodnoty testov pečeňovej funkcie;
* vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
* svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
* úrazy.

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

* infekcia;
* znížený počet všetkých typov krviniek;
* závažné reakcie z precitlivenosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla] );
* znížená koncentrácia sodíka v krvi;
* samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
* delírium;
* encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
* záchvaty sa môžu zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie;
* nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
* zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
* pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy);
* zlyhanie pečene, hepatitída (žltačka);
* náhle zníženie funkcie obličiek;
* kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s pľuzgiermi a olupovaním kože, hlavne okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov‑Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*);
* rozpad svalového tkaniva (rabdomyolýza) a s tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.
* krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
* kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

**Veľmi zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb

* opakované nežiaduce myšlienky alebo pocity alebo nutkanie robiť niečo znova a znova (obsedantno-kompulzívna porucha).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Keppru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na kartónovej škatuli a fľaške po EXP.

Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte dlhšie ako 7 mesiacov po prvom otvorení fľaše.

Uchovávajte v pôvodnej fľaši, aby bol liek chránený pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Keppra obsahuje**

Liečivo je levetiracetam. Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Ďalšie zložky sú: citrónan sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, metylparabén (E218), propylparabén (E216), amónium glycyrizát, glycerol (E422), tekutý maltitol (E965), draselná soľ acesulfamu (E950), umelá hroznová aróma, čistená voda.

**Ako vyzerá Keppra a obsah balenia**

Keppra 100 mg/ml perorálny roztok je číra tekutina.

300 ml sklenená fľaša Keppry (pre deti vo veku od 4 rokov, dospievajúcich a dospelých) je balená do papierovej skladačky s 10 ml perorálnou striekačkou (kalibrovanou po 0,25 ml) a adaptérom striekačky.

150 ml sklenená fľaša Keppry (pre dojčatá a malé deti vo veku od 6 mesiacov do 4 rokov) je balená do papierovej skladačky s 5 ml perorálnou striekačkou (kalibrovanou po 0,1 ml od 0,3 ml do 5 ml a po 0,25 ml od 0,25 ml do 5 ml) a adaptérom striekačky.

150 ml sklenená fľaša Keppry (pre dojčatá vo veku od 1 do 6 mesiacov) je balená do papierovej skladačky s 1 ml perorálnou striekačkou (kalibrovanou po 0,05 ml) a adaptérom striekačky.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Francúzsko.

alebo UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**UCB Pharma SA/NVTel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**UAB Medfiles Tel: +370 5 246 16 40  |
| **България**Ю СИ БИ България ЕООДTeл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**UCB Pharma SA/NVTél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**UCB s.r.o.Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**UCB Magyarország Kft.Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**UCB Nordic A/STlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**Pharmasud Ltd.Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**UCB Pharma GmbHTel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**UCB Pharma B.V.Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**OÜ Medfiles Tel: +372 730 5415  | **Norge**UCB Nordic A/STlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**UCB Α.Ε.Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**UCB Pharma GmbHTel: + 43 (0)1 291 80 00  |
| **España**UCB Pharma, S.A.Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**UCB Pharma Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**UCB Pharma S.A.Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**Medis Adria d.o.o.Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**UCB Pharma România S.R.L.Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**UCB (Pharma) Ireland Ltd.Tel: + 353 / (0)1-46 37 395  | **Slovenija**Medis, d.o.o.Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**UCB Nordic A/SSími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**UCB s.r.o., organizačná zložkaTel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**UCB Pharma S.p.A.Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**UCB Pharma Oy FinlandPuh/Tel: + 358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**Lifepharma (Z.A.M.) LtdΤηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**UCB Nordic A/STel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**Medfiles SIA Tel: +371 67 370 250  |  |

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

**Ďalšie zdroje informácií**

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

**Písomná informácia pre používateľa**

Keppra 100 mg/ml infúzny koncentrát

levetiracetam

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete vy alebo vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete**:

1. Čo je Keppra a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Keppru

3. Ako sa Keppra podáva

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Keppru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Keppra a na čo sa používa**

Levetiracetam je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Keppra sa používa:

* samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (kŕče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
* ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
* parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov
* myoklonických záchvatov (krátke zášklby svalov alebo skupiny svalov) dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou
* primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov(veľké záchvaty vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetické príčiny).

Keppra infúzny koncentrát je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je možné perorálne podanie antiepileptika Keppra.

**2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Keppru**

**Nepoužívajte Keppru**

* ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Keppru, obráťte sa na svojho lekára

* Ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
* Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
* U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Keppra, sa vyskytli myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
* Ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenú rovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

* Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
* Zhoršenie epilepsie:

Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky.

Pri veľmi zriedkavej forme epilepsie s včasným nástupom (epilepsia súvisiaca s mutáciami SCN8A), ktorá spôsobuje viaceré druhy záchvatov a stratu zručností, môžete spozorovať, že záchvaty pretrvávajú alebo sa zhoršia počas liečby.

Ak sa u vás počas užívania Keppry vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

**Deti a dospievajúci**
Keppra nie je určená na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

**Iné lieky a Keppra**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať počas tehotenstva len v prípade, že ho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný.

Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Keppra môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

**Keppra obsahuje sodík**

Jedna maximálna jednorazová dávka koncentrátu Keppra obsahuje 2,5 mmol (alebo 57 mg) sodíka (0,8 mmol (alebo 19 mg) sodíka v injekčnej liekovke). To zodpovedá 2,85 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelú osobu. To je potrebné brať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s obmedzeným obsahom sodíka.

**3. Ako sa Keppra podáva**

Keppru vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra vo forme intravenóznej infúzie.

Keppra sa musí podávať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

Intravenózna forma je alternatíva k perorálnemu podaniu. Môžete prejsť z liečby filmom obalenými tabletami alebo z liečby perorálnym roztokom na intravenóznu liekovú formu alebo opačne bez úpravy dávky. Vaša celková denná dávka a frekvencia podávania zostanú rovnaké.

***Prídavná liečba a monoterapia (vo veku od 16 rokov)***

***Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*:**

Odporúčaná dávka: medzi 1 000 mg a 3 000 mg každý deň.

Ak začínate užívať Keppru po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.

**Dávka u detí (4 až 11** **rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:**

Odporúčaná dávka: medzi 20 mg na kg telesnej hmotnosti a 60 mg na kg telesnej hmotnosti každý deň.

Spôsob a cesta podania:

Keppra je na intravenózne použitie.

Odporúčaná dávka sa má riediť najmenej v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať infúziou počas 15 minút. Pre lekárov a zdravotné sestry sú podrobnejšie pokyny na použitie Keppry uvedené v časti 6.

**Dĺžka liečby:**

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

**Ak prestanete používať Keppru:**

Pri ukončovaní liečby, podobne ako pri iných antiepileptických liekoch, sa má Keppra vysadzovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov. Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Kepprou, poučí vás, ako Keppru postupne vysadzovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, ak u seba spozorujete:**

* slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť

o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie

* opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
* príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky

s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeňových enzýmov v krvných testoch

a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť ku zväčšeniu

lymfatických uzlín a postihnutiu iných telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi [DRESS])

* príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
* kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky

obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) *(multiformný erytém)*

* po celom tele rozsiahlu vyrážku s pľuzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)
* závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela *(toxická epidermálna nekrolýza)*
* príznaky závažných psychických zmien alebo stavy, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnolencia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnutia mozgu (encefalopatia).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngytida (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky ako je ospalosť, únava a závrat vyskytovať častejšie Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

* nazofaryngitída (zápal nosohltana);
* somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb

* anorexia (strata chuti do jedla);
* depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
* záchvat, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (svojvoľné trasenie);
* vertigo (pocit točenia);
* kašeľ;
* bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
* vyrážka;
* asténia/únava (vyčerpanosť).

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

* znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
* zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
* pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;
* amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladenie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
* diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
* zvýšené /nezvyčajné hodnoty testov pečeňovej funkcie;
* vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
* svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
* úrazy.

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

* infekcia;
* znížený počet všetkých typov krviniek;
* závažné reakcie z precitlivenosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla]);
* znížená koncentrácia sodíka v krvi;
* samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
* delírium;
* encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
* záchvaty sa môžu zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie;
* nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
* zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
* pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy);
* zlyhanie pečene, hepatitída (žltačka);
* náhle zníženie funkcie obličiek;
* kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčíky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s pľuzgiermi a olupovaním kože, hlavne okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov‑Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*);
* rozpad svalového tkaniva (rabdomyolýza) a s tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín;
* krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
* kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

**Veľmi zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb

* opakované nežiaduce myšlienky alebo pocity alebo nutkanie robiť niečo znova a znova (obsedantno-kompulzívna porucha).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Keppru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a kartónovej škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Keppra obsahuje**

Liečivo je levetiracetam. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Ďalšie zložky sú octan sodný, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekciu.

**Ako vyzerá Keppra a obsah balenia**

Keppra infúzny koncentrát (sterilný koncentrát) je číra, bezfarebná, sterilná tekutina.

Keppra infúzny koncentrát je balený v papierovej krabičke po 10 injekčných liekoviek s obsahom 5 ml.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**UCB Pharma SA/NVTel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**UAB Medfiles Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**Ю СИ БИ България ЕООДTeл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**UCB Pharma SA/NVTél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**UCB s.r.o.Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**UCB Magyarország Kft.Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**UCB Nordic A/STlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**Pharmasud Ltd.Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**UCB Pharma GmbHTel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**UCB Pharma B.V.Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**OÜ Medfiles Tel: +372 730 5415  | **Norge**UCB Nordic A/STlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**UCB Α.Ε.Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**UCB Pharma GmbHTel: + 43 (0)1 291 80 00  |
| **España**UCB Pharma, S.A.Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**UCB Pharma Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**UCB Pharma S.A.Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**Medis Adria d.o.o.Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**UCB Pharma România S.R.L.Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**UCB (Pharma) Ireland Ltd.Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**Medis, d.o.o.Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**UCB Nordic A/SSími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**UCB s.r.o., organizačná zložkaTel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**UCB Pharma S.p.A.Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**UCB Pharma Oy FinlandPuh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**Lifepharma (Z.A.M.) LtdΤηλ: + 357 22 34 74 40  | **Sverige**UCB Nordic A/STel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**Medfiles SIA Tel: +371 67 370 250  |  |

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

**Ďalšie zdroje informácií**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Pokyny na správne použitie Keppry sú uvedené v časti 3.

Jedna injekčná liekovka koncentrátu Keppry obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentrátu 100 mg/ml). Na odporúčanú prípravu a podanie koncentrátu Keppry pozri Tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie koncentrátu 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 | 1 000 mg/deň |
| 1 000 mg | 10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)  | 100 ml | 15 minút | Dvakrát denne | 2 000 mg/deň |
| 1 500 mg | 15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky) | 100 ml | 15 minút | Dvakrát denne | 3 000 mg/deň |

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Čas použiteľnosti po zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas použiteľnosti 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.

Zistilo sa, že koncentrát Keppry je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami na najmenej 24 hodín a uchováva sa 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