

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 19 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Levetiracetam Hospira je indikován jako monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 16 let věku s nově diagnostikovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Hospira je indikován jako přídatná léčba

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

Přípravek Levetiracetam Hospira je alternativou pro pacienty, u nichž není perorální podávání dočasně možné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba levetiracetamem může být zahájena buď intravenózním, nebo perorálním podáním.

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

Monoterapie pro dospělé a dospívající od 16 let věku

Doporučená počáteční dávka je 250 mg dvakrát denně, která se má po dvou týdnech zvýšit na úvodní terapeutickou dávku 500 mg dvakrát denně. Dávku lze následně zvyšovat o 250 mg dvakrát denně každé dva týdny v závislosti na klinické odpovědi. Maximální dávka je 1500 mg dvakrát denně.

Přídavná léčba pro dospělé (≥ 18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo více

Úvodní terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Délka léčby

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu po dobu delší než 4 dny.

Ukončení léčby

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

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 a více let)

Úprava dávky se doporučuje u starších pacientů s poruchou funkce ledvin (viz „Porucha funkce ledvin“ níže).

Porucha funkce ledvin

Denní dávka musí být individuálně upravena podle funkce ledvin.

U dospělých pacientů použijte následující tabulku a dávku odpovídajícím způsobem upravte. Aby bylo možné tuto tabulku dávkování použít, je nutné odhadnout clearanci kreatininu (CLcr) pacienta v ml/min. U dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo více lze hodnotu CLcr v ml/min odhadnout z hladin sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

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

Poté se CLcr upraví na plochu povrchu těla (BSA – Body Surface Area), a to následovně:

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

Úprava dávkování u dospělých a dospívajících pacientů s tělesnou hmotností více než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence
Normální	≥ 80	500-1500 mg dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	500-1000 mg dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Těžká porucha	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Pacienti na dialýze v konečném stádiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500-1000 mg jednou denně ⁽²⁾

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

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

U dětí s poruchou funkce ledvin je nutné dávku upravit na základě funkce ledvin, neboť clearance levetiracetamu souvisí s funkcí ledvin. Toto doporučení je založeno na studii u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin.

U mladých dospívajících a dětí lze hodnotu CL_{Cr} v ml/min/1,73 m² odhadnout z hladin sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

$k_s = 0,55$ u dětí do 13 let a dospívajících dívek; $k_s = 0,7$ u dospívajících chlapců

Úprava dávkování u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence
		Děti od 4 let a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Normální	≥ 80	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžká porucha	< 30	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Pacienti na dialýze v konečném stádiu onemocnění ledvin	--	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat ledvinovou nedostatečnost. Proto se v případech, kdy je clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m², doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu v monoterapii u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Přídavná léčba pro děti od 4 do 11 let a dospívající (od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Úvodní terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 30 mg/kg dvakrát denně. Změny dávek nemají převyšovat zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny. Použit se má nejnižší účinná dávka.

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

Doporučené dávkování pro děti a dospívající:

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

⁽¹⁾ Děti s tělesnou hmotností 25 kg nebo nižší by měly zahájit léčbu levetiracetamem ve formě perorálního roztoku o síle 100 mg/ml.

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

Přídavná léčba pro kojence a děti mladší 4 let

Bezpečnost a účinnost koncentráту levetiracetamu pro infuzní roztok u kojenců a dětí ve věku do 4 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Koncentrát Levetiracetam Hospira je určen pouze k intravenóznímu podání a doporučenou dávku je nutné naředit nejméně ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podávat intravenózně formou 15minutové infuze (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin může vyžadovat úpravu dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje před zvolením dávky provést vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

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

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Vyšetření kompletního krevního obrazu se doporučuje u pacientů, u nichž se objeví závažná slabost, pyrexie, rekurentní infekce nebo koagulopatie (viz bod 4.8).

Sebevražda

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

Proto je nutné u pacientů sledovat známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a ošetřovatele pacientů) je třeba poučit, aby v případě výskytu známek deprese a/nebo sebevražedných představ či chování vyhledali lékařskou pomoc.

Pediatrická populace

Dostupné údaje u dětí nenaznačovaly vliv na růst a pohlavní dospívání. Dlouhodobé účinky u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pohlavní dospívání a plodnost však nejsou známy.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Údaje získané z klinických studií provedených u dospělých před uvedením přípravku na trh ukazují, že levetiracetam neovlivňoval sérové koncentrace již užívaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňovala farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých, ani u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam v dávce až 60 mg/kg/den není žádný důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně podávaným levetiracetamem neovlivňovala sérové koncentrace souběžně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Z údajů však vyplynula o 20 % vyšší clearance levetiracetamu u dětí užívajících antiepileptika indukující enzymy. Úprava dávky není nutná.

Probenecid

Ukázalo se, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearanci primárního metabolitu, nikoli však levetiracetamu. Koncentrace tohoto metabolitu však zůstává nízká.

Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení/prodloužení doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny.

Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi by měly být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně obě léčiva.

Perorální antikoncepce a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel). Endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu a warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Souběžné podávání s digoxinem, perorálními kontraceptivy ani warfarinem nemělo vliv na farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy schopné otěhotnět

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

Těhotenství

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

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

Fyziologické změny během gravidity mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba zajistit dostatečné klinické sledování těhotných žen léčených levetiracetamem.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti zaznamenat ospalost nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, především pak na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů při provádění náročnějších aktivit, např. při řízení vozidel

nebo obsluze strojů, doporučuje opatrnost. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není nijak ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie. Protože expozice intravenózně podávaného levetiracetamu byla omezená a protože perorální a intravenózní formy přípravku jsou bioekvivalentní, budou informace o bezpečnosti levetiracetamu založeny na perorálně podávaném levetiracetamu.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích (dospělí, dospívající, děti a kojenci ve věku > 1 měsíc) a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Nežádoucí účinky jsou řazeny za sebou podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

<u>Třídy orgánových systémů MedDRA</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
<u>Infekce a infestace</u>	Nazofaryngitida			Infekce
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		Anorexie	Pokles tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti	Hyponatremie

<u>Třídy orgánových systémů MedDRA</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
<u>Psychiatrické poruchy</u>		Deprese, nepřátelské/agresivní chování, úzkost, nespavost, nervozita/podrážděnost	Pokus o sebevraždu, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, zlost, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	Dokonaná sebevražda, porucha osobnosti, abnormální myšlení
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolence, bolest hlavy	Křeče, poruchy rovnováhy, závratě, letargie, třes	Amnézie, poruchy paměti, abnormální koordinace/ataxie, parestézie, poruchy pozornosti	Choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze
<u>Poruchy oka</u>			Diplopie, rozmazané vidění	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		Kašel		
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		Bolest břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		Pankreatitida
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>			Abnormální výsledky jaterních testů	Selhání jater, hepatitida
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		Vyrážka	Alopecie, ekzém, svědění	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>			Svalová slabost, myalgie	Rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				Akutní poškození ledvin

<u>Třídy orgánových systémů MedDRA</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		Astenie/únava		
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			Poranění	

* Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů v porovnání s nejpanskými pacienty.

Po podání levetiracetamu byly vzácně pozorovány případy encefalopatie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevily na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení podávání levetiracetamu pozorována náprava stavu.

U některých případů pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně.

Pediatrická populace

U pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo celkem 190 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. Šedesát z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích.

233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

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

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

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

levetiracetam v dlouhodobé (follow-up) otevřené následné studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítka agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po uvedení léčivého přípravku na trh je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizika léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování levetiracetamem byla zaznamenána somnolence, agitovanost, agresivita, snížená úroveň vědomí, respirační deprese a kóma.

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum levetiracetamu. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

In vitro studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladiny Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Mimoto levetiracetam částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a β -karboliny.

Dále se v *in vitro* studiích ukázalo, že se levetiracetam váže na specifické místo v mozkové tkáni hlodavců. Tímto vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, u něž se má za to, že se podílí na fúzi vezikulů a exocytóze neurotransmiterů. Levetiracetam a související analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, která koreluje s jejich potencí zabránit vzniku záchvatů u audiogenních modelů epilepsie u myší. Toto zjištění naznačuje, že by interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A mohla přispívat k antiepileptickému mechanismu účinku tohoto léčivého přípravku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam indukuje ochranu před záchvaty u široké škály zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní. U člověka potvrdila aktivita u parciálních i generalizovaných epileptických stavů (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

U dospělých byla účinnost levetiracetamu prokázána ve 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg, rozdělené do dvou dílčích dávek, přičemž léčba trvala až 18 týdnů. V analýze souhrnných dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více oproti výchozímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s dávkou 1000 mg, 2000 mg, respektive 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientů užívajících placebo.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (4 až 16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 198 pacientů a dobu trvání léčby 14 týdnů. V této studii dostávali pacienti levetiracetam ve fixní dávce 60 mg/kg/den (při dávkování dvakrát denně).

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

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

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

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů ve věku od 16 let s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. Pacienti museli vykazovat pouze spontánní parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni do skupiny s karbamazepinem s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 mg/den nebo do skupiny s levetiracetamem v dávce 1000-3000 mg/den, přičemž doba trvání léčby byla až 121 týdnů v závislosti na odpovědi pacientů na léčbu.

Šestiměsíčního období bez záchvatů bylo dosaženo u 73,0 % pacientů léčených levetiracetamem a u 72,8 % pacientů léčených karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi těmito léčbami činil 0,2 % (95% interval spolehlivosti: -7,8 8,2). U více než poloviny subjektů se záchvaty neobjevily po dobu 12 měsíců (56,6 % subjektů užívajících levetiracetam a 58,5 % subjektů užívajících karbamazepin s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být souběžně podávaná antiepileptika vysazena u omezeného počtu pacientů, kteří odpověděli na přídavnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídavná léčba myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií.

U pacientů ve věku 12 a více let postižených idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií. V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den rozdělené do dvou dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů užívajících placebo dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve 24týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí s idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie se záchvaty „grand mal“ po probuzení). V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí, přičemž dávka byla rozdělena do dvou dávek.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednotlivá dávka 1500 mg levetiracetamu naředěná ve 100 ml kompatibilního ředícího roztoku a aplikovaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut je bioekvivalentní k perorální dávce 1500 mg levetiracetamu podané ve formě tří 500mg tablet.

Bylo hodnoceno intravenózní podání dávek až 4000 mg naředěných ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného aplikovaných infuzí po dobu 15 minut a dávek až 2500 mg naředěných ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného aplikovaných infuzí po dobu 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil nenaznačoval žádná bezpečnostní rizika.

Levetiracetam je vysoce rozpustná a propustná látka. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intraindividuální a interindividuální variabilitou. Po opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1500 mg intravenózní infuzí dvakrát denně po dobu 4 dnů.

K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami, ani o cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil je u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií srovnatelný.

Dospělí a dospívající

Distribuce

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) pozorovaná u 17 subjektů po jednorázovém podání 1500 mg intravenózní infuzí po dobu 15 minut činila 51 ± 19 mikrogramů/ml (aritmetický průměr \pm standardní odchylka).

Nejsou k dispozici žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka.

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

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

Biotransformace

Levetiracetam není u lidí výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolyza acetamidové skupiny. Izoformy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu, ucb L057. Hydrolyza acetamidové skupiny byla měřitelná u celé řady různých tkání včetně erytrocytů. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

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

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

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

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7±1 hodin a nelišil se v závislosti na dávce, cestě podání ani po opakovaném podání. Průměrná celková systémová clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo v průměru 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo během 48 hodin). Vylučování stolicí představovalo pouze 0,3 % dávky. Kumulativní vylučování levetiracetamu a jeho primárního metabolitu močí představovalo během prvních 48 hodin 66 %, respektive 24 % dávky.

Renální clearance levetiracetamu a ucb L057 je 0,6, respektive 4,2 ml/min/kg, což naznačuje, že je levetiracetam vylučován glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí a že primární metabolit je kromě glomerulární filtrace vylučován i aktivní tubulární sekrecí. Eliminace levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

U anurických dospělých subjektů s onemocněním ledvin v konečném stádiu byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodiny.

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

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny subjektů s těžkou poruchou funkce jater došlo ke snížení clearance levetiracetamu o více než 50 % v důsledku současné poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Farmakokinetika levetiracetamu po intravenózním podání nebyla u pediatrických pacientů zkoumána. Nicméně na základě farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospělých po intravenózním podání a farmakokinetiky u dětí po perorálním podání lze očekávat, že bude expozice (plocha pod křivkou, AUC) levetiracetamu po intravenózním a perorálním podání pediatrickým pacientům ve věku 4 až 12 let podobná.

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

Po opakovaném podání perorálních dávek (20 až 60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4 až 12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatická koncentrace byla pozorována 0,5 až 1,0 hodinu po podání dávky. Bylo pozorováno lineární a dávkou úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Poločas eliminace byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá systémová clearance byla 1,1 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se u potkanů a v menší míře také u myši při systémové expozici podobné expozici při podávání u člověka, a které mohou být důležité pro klinické použití, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená tělesná hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) u rodičů a první generace potomků pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu nebo reprodukční schopnost.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1200 a 3600 mg/kg/den. Při dávce 3600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou studií EFV k nepatrnému poklesu fetální hmotnosti spojenému s hraničním nárůstem počtu kosterních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality a k žádnému zvýšení výskytu malformací. Hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků NOAEL byla u březích samic potkanů 3600 mg/kg/den (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m²) a u plodů 1200 mg/kg/den.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/den. Dávka 1800 mg/kg/den vedla k výrazné mateřské toxicitě a poklesu hmotnosti plodu spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL

byla u samic-matek <200 mg/kg/den a u plodů 200 mg/kg/den (hladina odpovídající maximální doporučené denní dávce u lidí v přepočtu na mg/m²).

Byla provedena studie perinatálního a postnatálního vývoje u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1800 mg/kg/den. NOAEL byla \geq 1800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj první generace mláďat (F1) až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty u potkanů a psů ukázaly, že při dávkách do 1800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m²) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky v žádném ze standardních cílových parametrů vývoje a maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita při používání naředěného přípravku uchovávaného v PVC vacích byla prokázána po dobu 24 hodin při 30 °C a při 2-8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění vyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml injekční lahvička ze skla typu I s brombutylovou pryžovou zátkou s potahem a hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

Jedna krabice obsahuje 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tabulka níže uvádí doporučenou přípravu a podávání přípravku Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok pro dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Příprava a podávání přípravku Levetiracetam Hospira koncentrát pro infuzní roztok

Dávka	Objem k odsání	Objem ředícího roztoku	Doba trvání infuze	Četnost podání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	1000 mg/den
1000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	2000 mg/den
1500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	Dvakrát denně	3000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití; veškerý nevyužitý roztok musí být zlikvidován.

Bylo zjištěno, že koncentrát levetiracetamu je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při naředění následujícími roztoky:

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

Léčivý přípravek obsahující pevné částice nebo zbarvení se nesmí použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. listopadu 2018

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