

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam Kalceks 100 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml obsahuje 3,82 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levetiracetam Kalceks je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou.

Levetiracetam Kalceks je indikovaný ako prídavná liečba

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

Levetiracetam Kalceks koncentrát na infúzny roztok je alternatívou pre pacientov, u ktorých dočasne nie je možné perorálne podanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba levetiracetamom sa môže začať buď intravenóznym alebo perorálnym podaním.

Prechod z intravenózneho na perorálne podanie alebo 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 prídavnú liečbu je rovnaké, ako je uvedené nižšie.

Všetky indikácie

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

Začiatková terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou sa môže začať v prvý deň liečby. Na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom sa však môže podávať nižšia začiatková dávka 250 mg dvakrát denne. Po dvoch týždňoch sa dávka môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti je možné dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Zmeny dávky sa môžu vykonávať zvyšovaním alebo znižovaním o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

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

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, veľkosť balenia a silu podľa telesnej hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe telesnej 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 levetiracetam postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne; u detí a dospievajúcich s telesnou 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 (CL_{cr}) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CL_{cr} v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledujúceho vzorca:

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

CL_{cr} sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (*body surface area*, BSA):

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

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

Stupeň	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia podávania
Normálna funkcia	≥ 80	500 až 1 500 mg dvakrát denne
Mierna porucha	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denne
Stredne závažná porucha	30-49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná porucha	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek ⁽¹⁾	--	500 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 štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospelujúcich a detí s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

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

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

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

Stupeň	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia podávania
		Deti od 4 rokov a dospelujúci s telesnou hmotnosťou do 50 kg
Normálna funkcia	≥ 80	10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denne
Mierna porucha	50-79	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná porucha	30-49	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná porucha	< 30	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek	--	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 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 0,10 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, veľkosť balenia a silu podľa veku, telesnej hmotnosti a dávky.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť levetiracetamu u detí a dospelých vo veku do 16 rokov v monoterapii neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dospelí (vo veku 16 a 17 rokov) s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novodiagnostikovanou epilepsiou
Pozri vyššie uvedenú časť *Dospelí (≥ 18 rokov)* a *dospelí (12 až 17 rokov) s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

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

Začiatková terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti je možné 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 telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých pri všetkých indikáciách. Pozri vyššie uvedenú časť *Všetky indikácie* a informácie pre *Dospelí (≥ 18 rokov)* a *dospelí (12 až 17 rokov) s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou*.

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých:

Telesná hmotnosť	Začiatková 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 telesnou hmotnosťou 25 kg alebo nižšou majú prednostne začať levetiracetamom vo forme perorálneho roztoku.

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

Prídavná liečba pre dojčatá a deti mladšie ako 4 roky

Bezpečnosť a účinnosť levetiracetamu koncentráta na infúzny roztok u dojčiat a detí vo veku menej ako 4 roky neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Levetiracetam Kalceks koncentrát na infúzny roztok je určený len na intravenózne použitie a odporúčaná dávka sa musí zriediť v najmenej 100 ml kompatibilného roztoku na riedenie a podávať intravenózne ako 15-minútová intravenózna infúzia (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

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

Akútne poškodenie obličiek

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

Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia počtu krviniek (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s výraznou slabosťou, pyrexiou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi sa odporúča 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. Metaanalýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať prejavy depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu prejavov 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 takéhoto 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 zhoršovať ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol najčastejšie hlásený v prvom mesiaci po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky a bol reverzibilný po prerušení liečby alebo po znížení dávky. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade zhoršenia epilepsie ihneď kontaktovali svojho lekára. 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 na elektrokardiograme

Po uvedení lieku na trh boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu na EKG. Levetiracetam sa má používať s opatrnosťou 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 rovnováhy 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 3,82 mg sodíka v každom ml roztoku, čo zodpovedá 0,19 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Údaje z klinických štúdií vykonaných u dospelých pred uvedením lieku na trh ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidón) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých, ani u pediatrických 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 súbežnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu/predĺženiu doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. U pacientov, ktorí užívajú súbežne oba lieky, majú byť hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi starostlivo monitorované.

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 dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Veľké množstvo údajov po uvedení lieku na trh 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 závažných kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí vystavených monoterapii levetiracetamom *in utero*. Údaje z dvoch observačných populačných štúdií založených na registroch, uskutočnených s použitím prevažne rovnakého súboru údajov zo severských krajín a zahŕňajúcich viac ako 1 000 detí narodených ženám s epilepsiou prenatálne vystavených monoterapii levetiracetamom, nenaznačujú zvýšené riziko porúch autistického spektra alebo mentálneho postihnutia v porovnaní s deťmi

narodenými ženám s epilepsiou, ktoré neboli vystavené antiepileptiku *in utero*. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s levetiracetamom bol kratší ako v skupine detí, ktoré neboli vystavené žiadnemu antiepileptiku (napr. 4,4 roka oproti 6,8 roka v jednej zo štúdií). Levetiracetam sa môže 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 (až do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Gravidným ženám liečeným levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.

Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Ak je však liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť s ohľadom na význam dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nepreukáže, 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 skúšanými 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 a pediatričtí pacienti) a vo všetkých schválených indikáciách epilepsie. Z dôvodu obmedzenej expozície pri intravenóznom použití levetiracetamu a z dôvodu, že perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenózneho levetiracetamu sa opierajú o perorálne použitie levetiracetamu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

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

Triedy orgánových systémov MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída			Infekcia	

Triedy orgánových systémov MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému				Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti	Hyponatriémia	
Psychiatrické poruchy		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, afektívna labilita/zmeny 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 malígný syndróm ⁽³⁾	
Poruchy oka			Diplopia, rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Predĺžený QT interval na elektrokardiograme	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída	

Triedy orgánových systémov MedDRA	Kategória frekvencie				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálne výsledky testov pečenej 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 poškodenie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia/únava			
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku			Úraz		

⁽¹⁾ Pozri *Popis vybraných nežiaducich reakcií*.

⁽²⁾ V sledovaní po uvedení lieku na trh boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychiatrických porúch.

⁽³⁾ Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi iného ako japonského pôvodu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Multiorgánové reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených levetiracetamom boli v zriedkavých prípadoch hlásené multiorgánové reakcie z precitlivenosti (takisto známe ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). 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

Celkovo 190 pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺžených štúdiách. Šesťdesiat z týchto 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 štúdiu o bezpečnosti lieku po registrácii. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je vo všeobecnosti podobný vo všetkých vekových skupinách a vo všetkých schválených indikáciách epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických 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 %), zmeny nálady (časté, 2,1 %), afektívna 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 podráždenosť (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 dizajnom na hodnotenie non-inferiority hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Zo štúdie vyplýva, že u populácie splňujúcej protokol štúdie sa levetiracetam neodlišoval (nebol inferiórny) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť (*Leiter-R Attention and Memory*), zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (*Memory Screen Composite score*). 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 osôb, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej naväzujúcej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť výsledky pre agresívne správanie 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.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po predávkovaní levetiracetamom sa pozorovala somnolencia, agitácia, agresivita, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamidu) a chemicky nie je príbuzný so známymi antiepileptikami.

Mechanizmus účinku

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

In vitro štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca^{2+} z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycínových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolíni. 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 vezikúl a exocytózy neurotransmiterov. 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 prokonvulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny. Účinok pri parciálnej aj generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prídavná liečba 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 za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg levetiracetamu, v uvedenom poradí, 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 kontrolovannej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a mala 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 záchvaty 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 novodiagnostikovanou epilepsiou

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej štúdii s paralelnou skupinou hodnotiacou non-inferioritu v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (*controlled release*, 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; upravený absolútny rozdiel medzi liečbami bol 0,2 % (95 % IS: -7,8 8,2). Viac ako polovica osôb nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % osôb 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 súbežne užívané antiepileptické lieky.

Prídavná liečba 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 idiopatickou generalizovanou epilepsiou s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala juvenilnú myoklonickú epilepsiou.

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 počtu dní s myoklonickými záchvatmi za 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 liečba 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 idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (*primary generalized tonic clonic*, PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná epilepsia s absenciou, detská epilepsia s absenciou alebo epilepsia s generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (*grand mal*) pri prebúdzaní). 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 za 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 zriedená v 100 ml kompatibilného roztoku na riedenie podávaná intravenóznou infúziou počas 15 minút je bioekvivalentná s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálne, podaného v troch 500 mg tabletách.

Bolo hodnotené intravenózne podanie dávok až do 4 000 mg zriedených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 15 minút a dávok až do 2 500 mg zriedených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 5 minút. Farmakokinetický a bezpečnostný profil neidentifikovali 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 podaní 1 500 mg intravenóznou infúziou s dávkovaním dvakrát denne počas 4 dní.

Nie sú žiadne dôkazy o akejkolvek významnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Dospelí a dospievajúci

Distribúcia

Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) pozorovaná u 17 osôb po jednorazovej intravenózne dávke 1 500 mg podanej infúziou počas 15 minút bola $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetický priemer $\pm$ štandardná odchýlka).

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách u ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme ($< 10 \%$). Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

Biotransformácia

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

Boli identifikované 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 enantiomérová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového 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 levetiracetamu s inými liečivami alebo naopak nepravdepodobná.

Eliminácia

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

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

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

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnu 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 u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku levetiracetamu podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých osôb 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 súčasnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Deti (4 až 12 rokov)

Farmakokinetika sa u pediatrických 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 pediatrických 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 upravený podľa telesnej hmotnosti bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po opakovanom podávaní 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 a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 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 (*No Observed Adverse Effect Level*, 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 vývinu 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 nepreukázali u potkanov a psov 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

trihydrát octanu sodného
chlorid sodný
kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)
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

2 roky.

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení pred použitím sa preukázala počas 7 dní pri 25 °C a pri 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml roztoku v sklenenej injekčnej liekovke typu I uzavretej brómbutyllovou gumovou zátkou a hliníkovým odnímateľným uzáverom.

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúčaný spôsob prípravy a podávania Levetiracetamu Kalceks koncentrát na infúzny roztok na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok je uvedený v tabuľke nižšie.

Príprava a podávanie Levetiracetamu Kalceks koncentrát na infúzny roztok:

Dávka	Použitý objem	Objem roztoku na riedenie	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 Levetiracetam Kalceks koncentrát na infúzny roztok je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný 7 dní pri 25 °C a pri 2 °C až 8 °C, keď sa mieša s nasledovnými roztokmi na riedenie a pri kontakte s polyvinylchloridovými, polyolefinovými, polyetylénovými alebo polypropylénovými materiálmi.

Roztoky na riedenie:

- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringerov injekčný roztok s laktátom
- injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)

Liek s výskytom častíc alebo zmenou farby sa nemá používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0280/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026