Sp. zn. sukls40215/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam Kalceks 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.
Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocná látka se známým účinkem
Jeden ml obsahuje 3,82 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Levetiracetam Kalceks 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 dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Přípravek Levetiracetam Kalceks koncentrát pro infuzní roztok je alternativou pro pacienty, u kterých 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 nebo naopak může být proveden přímo bez titrace.
Celková denní dávka a dávkovací interval mají být zachovány.

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

Všechny indikace

Dospělí (≥18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší

Úvodní terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným nežádoucím účinkům lékařem však může být podána nižší úvodní dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.
Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat o 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

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

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

Délka léčby
Nejsou žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu 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 tělesnou hmotností vyšší než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje dávku upravit (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 upravte odpovídajícím způsobem. Aby bylo možné tuto tabulku dávkování použít, je nutné nejprve stanovit clearance kreatininu (Cl_{cr}) pacienta v ml/min. U dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší lze hodnotu Cl_{cr} v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následujícího vzorce:

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

Poté se Cl_{cr} upraví na plochu povrchu těla (*Body Surface Area*, BSA) následovně:

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

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

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m^2)	Dávka a frekvence podávání
Normální funkce	≥80	500 až 1 500 mg dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denně

Středně těžká porucha	30-49	250 až 750 mg dvakrát denně
Těžká porucha	<30	250 až 500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin [1]	--	500 až 1 000 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 ledvin je třeba dávku levetiracetamu upravit na základě funkce ledvin, protože clearance levetiracetamu s funkcí ledvin souvisí. 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 m^2 odhadnout ze stanovení hladin sérového kreatininu (mg/dl) s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

ks = 0,55 u dětí mladších než 13 let a dospívajících dívek; ks = 0,7 u dospívajících chlapců

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

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m^2)	Dávka a frekvence podávání
		Děti od 4 let a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Normální funkce	≥80	10 až 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Lehká porucha	50-79	10 až 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžká porucha	30-49	5 až 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžká porucha	<30	5 až 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	10 až 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 dodatečná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou 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 při hodnotě clearance kreatininu <60 ml/min/1,73 m^2 doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař má 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 do 16 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

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

Viz výše uvedený bod *Dospělí (≥18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší*.

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

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

Dávka u dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je ve všech indikacích stejná jako u dospělých. Pro všechny indikace viz výše uvedený bod *Dospělí (≥18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší*.

Doporučená dávka pro děti a dospívající:

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 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	1 500 mg dvakrát denně

(1) U dětí s tělesnou hmotností 25 kg nebo nižší má být léčba přednostně zahájena levetiracetamem ve formě perorálního roztoku.
(2) Dávka u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je stejná jako u dospělých.

Přídatná léčba pro kojence a děti mladší než 4 roky

Bezpečnost a účinnost infuzního koncentrátu levetiracetamu u kojenců a dětí mladších než 4 roky nebyly stanoveny.
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
Přípravek Levetiracetam Kalceks koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k intravenóznímu podání a doporučená dávka musí být naředěna v nejméně 100 ml kompatibilního ředicího roztoku a podána intravenózně formou 15minutové infuze (viz bod 6.6).

Pokyny k naředění léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 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 je vhodné před zvolením dávky provést vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

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

Krevní obraz

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

Sebevražda
U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných myšlenek a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik 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 myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich ošetřovatele) je třeba poučit, aby v případě výskytu známek deprese a/nebo sebevražedných myšlenek či chování vyhledali lékařskou pomoc.

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

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

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

Pediatrická populace
Dostupné údaje u dětí nenaznačovaly vliv na růst a pohlavní dospívání (pubertu). Avšak dlouhodobé účinky u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pohlavní dospívání a fertilitu nejsou známy.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje 3,82 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,19 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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 neovlivňovaly farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých není ani u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam v dávce až 60 mg/kg/den 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

současně 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 (v dávce 500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Koncentrace uvedeného metabolitu však zůstává nízká.

Methotrexát
Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení/prodloužení doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. U pacientů, kteří užívají současně obě léčiva, mají být hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi pečlivě monitorovány.

Perorální antikoncepce a jiné farmakokinetické interakce
Levetiracetam v dávce 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu a warfarinu; protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání s digoxinem, perorální antikoncepcí 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 ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože ve srovnání s monoterapií může léčba více antiepileptiky souviset s vyšším rizikem vrozených malformací, v závislosti na současně podávaných antiepileptikách.

Těhotenství
Velké množství údajů z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1 800 žen, z toho u více než 1 500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko závažných vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii levetiracetamem jsou k dispozici omezené údaje. Údaje ze dvou observačních populačních studií založených na registrech, které byly provedeny převážně na stejném souboru údajů ze severských zemí a zahrnujících více než 1 000 dětí narozených ženám s epilepsií, které byly prenatálně vystaveny monoterapii levetiracetamem, nenaznačují zvýšené riziko poruch autistického spektra nebo mentálního postižení ve srovnání s dětmi narozenými ženám s epilepsií, které nebyly vystaveny *in utero* žádnému antiepileptiku. Průměrná doba následného sledování dětí ve skupině s levetiracetamem byla kratší než ve skupině dětí nevystavených žádnému antiepileptiku (např. 4,4 roku oproti 6,8 roku v jedné ze studií). 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 těhotenství mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během těhotenství byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru těhotenství (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem těhotenství). 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 v období kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

Fertilita
Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, potenciální riziko 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 somnolenci nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, a to zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů při provádění náročnějších aktivit, např. 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 podávanému levetiracetamu byla omezená a protože perorální a intravenózní formy přípravku jsou bioekvivalentní, budou informace o bezpečnosti levetiracetamu založeny na perorálně podávaném levetiracetamu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (dospělí, dospívající, děti a kojenci >1 měsíc) a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Nežádoucí účinky jsou řazeny za sebou podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována takto: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000) a velmi vzácné (<1/10 000).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace	Nazopharyngitida			Infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému				Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)[(1)], hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	Hyponatremie	
Psychiatrické poruchy		Deprese, nepřátelské/ agresivní chování, úzkost, insomnie, nervozita/ iritabilita	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	Dokonaná sebevražda, porucha osobnosti, abnormální myšlení, delirium	Obsedantně-kompulzivní porucha(2)
Poruchy nervového systému	Somnolence, bolest hlavy	Konvulze, porucha rovnováhy, závrať, letargie, třes	Amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	Choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom(3)	
Poruchy oka			Diplopie, rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo			
Srdeční poruchy				Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel			
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky jaterních funkčních testů	Selhání jater, hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, ekzém, pruritus	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalová slabost, myalgie	Rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi(3)	
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní poškození ledvin	

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

(1) Viz *Popis vybraných nežádoucích účinků*.
(2) V postmarketingovém sledování byly pozorovány velmi vzácné případy rozvoje obsedantně-kompulzivních poruch (OCD) u pacientů s OCD nebo psychiatrickými poruchami v předchozí anamnéze.
(3) Prevalence je významně vyšší u pacientů japonského původu ve srovnání s pacienty jiného než japonského původu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Multiorgánové hypersenzitivní reakce
U pacientů léčených levetiracetamem byly vzácně hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (známé také jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Klinické projevy se mohou objevit 2 až 8 týdnů po zahájení léčby. Tyto reakce se projevují různě, ale obvykle jsou pozorovány horečka, vyrážka, otok obličeje, lymfadenopatie a hematologické abnormality a mohou být spojeny s postižením různých orgánových systémů, především jater. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba levetiracetam vysadit.

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

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

Pediatrická populace

Celkem 190 pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo 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 méně než 12 měsíců léčeno v poregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika pro kojence s epilepsií mladší než 12 měsíců.

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je obecně podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích byly konzistentní s bezpečnostním profilem levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a dospívajících ve věku 4 až 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 iritabilita (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- až 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 emočních funkcí naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL – *Achenbach Child Behavior Checklist*). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené následné (*follow-up*) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítka agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování levetiracetamem byla pozorována 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 dialýzou je 60 % pro levetiracetam a 74 % pro primární metabolit.

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 antiepileptikách.

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 neurotransmisi.

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

Dále se v *in vitro* studiích ukázalo, že se levetiracetam váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Tímto vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, u nějž se má za to, že se podílí na fúzi vezikulů a exocytóze neurotransmiterů. Levetiracetam a související analoga 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 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

Přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s epilepsií

U dospělých byla účinnost levetiracetamu prokázána ve 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg, rozdělené do dvou dílčích dávek, přičemž léčba trvala až 18 týdnů. V analýze souhrnných údajů 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 1 000 mg, 2 000 mg, respektive 3 000 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 s trváním léčby 14 týdnů. V této studii pacienti dostávali 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 do 1 roku s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 z nich 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 neprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni do skupiny s karbamazepinem s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo do skupiny s levetiracetamem v dávce 1 000-3 000 mg/den, přičemž doba trvání léčby byla až 121 týdnů v závislosti na odpovědi pacientů.
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 byl 0,2 % (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina subjektů byla bez záchvatů 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 přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídatná léčba myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů měla juvenilní myoklonickou epilepsii.
V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních 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.

Přídatná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let 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 s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (*grand mal*) po probuzení). V této studii byl levetiracetam podáván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.
72,2 % pacientů léčených levetiracetamem a 45,2 % pacientů 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. Jednorázová dávka 1 500 mg levetiracetamu naředěná ve 100 ml kompatibilního ředicího roztoku a podaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut je bioekvivalentní k perorální dávce 1 500 mg levetiracetamu podané ve formě tří 500mg tablet.

Bylo hodnoceno intravenózní podání dávek až 4 000 mg naředěných ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného podaných infuzí po dobu 15 minut a dávek až 2 500 mg naředěných ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného podaných infuzí po dobu 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil nenaznačoval žádná bezpečnostní rizika.

Levetiracetam je vysoce solubilní a permeabilní látka. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Po opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1 500 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 dávky 1 500 mg intravenózní infuzí po dobu 15 minut činila 51 ± 19 μg/ml (aritmetický průměr ± směrodatná 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 člověka výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoformy jaterního cytochromu P_{450} nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla měřitelná u celé řady různých tkání včetně erytrocytů. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly identifikovány i dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového kruhu (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 P_{450} u člověka (CYP34A, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) a 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. Levertiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakci s perorální antikoncepcí, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné 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 průměrně 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo během 48 hodin). Vylučování stolicí představovalo pouze 0,3 % dávky.
Kumulativní vylučování levetiracetamu močí přestavovalo během prvních 48 hodin 66 % dávky a v případě jeho primárního metabolitu 24 % dávky.
Renální clearance levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg, pro ucb L057 4,2 ml/min/kg, což 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 clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u 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 jedinců s onemocněním ledvin v konečném stadiu byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodin.

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

Porucha funkce jater

U 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 expozice levetiracetamu (plocha pod křivkou, AUC) je 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 dávce 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 u myší při expozicích podobných expozici u člověka, a které mohou být významné pro klinické použití, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m^2 nebo expozici) u rodičů a první generace potomků pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců nebo samic nebo reprodukční schopnost.

Dvě studie embryofetálního vývoje (EFV studie) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti spojenému s hraničním nárůstem počtu kostních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani k žádnému zvýšení výskytu malformací. Hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků NOAEL byla u březích samic potkanů 3 600 mg/kg/den (12násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m^2) a u plodů 1200 mg/kg/den.
Čtyři studie embryofetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla k výrazné toxicitě u samic-matek a poklesu hmotnosti plodu, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL byla <200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u člověka v přepočtu na mg/m^2).
Byla provedena studie perinatálního a postnatálního vývoje u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥1 800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj mláďat F1 až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m^2).

Studie s novorozenými a juvenilními zvířaty u potkanů a psů ukázaly, že při dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m^2) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky v žádném ze standardních cílových parametrů vývoje a maturace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Chlorid sodný
Ledová kyselina octová (k úpravě pH)
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.

Doba použitelnosti po naředění
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 7 dní při 25 °C a 2 až 8 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla (třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Příprava a podání přípravku Levetiracetam Kalceks koncentrát pro infuzní roztok:

Dávka	**Použitý objem**	**Objem ředicího roztoku**	**Doba trvání infuze**	**Frekvence podávání**	**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	1 000 mg/den
1 000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	2 000 mg/den
1 500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	3 000 mg/den

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

Bylo zjištěno, že přípravek Levetiracetam Kalceks koncentrát pro infuzní roztok je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní 7 dní při teplotě 25 °C a 2 až 8 °C při smísení s následujícími ředicími roztoky a při kontaktu s polyvinylchloridovými, polyolefinovými, polyethylenovými nebo polypropylenovými materiály.

Ředicí roztoky:
- injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)
- Ringerův injekční roztok s natrium-laktátem
- injekční roztok glukosy o koncentraci 50 mg/ml (5%)

Léčivý přípravek s výskytem pevných částic nebo se změnou barvy se nesmí použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/042/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2026