

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levelanz 250 mg potahované tablety
Levelanz 500 mg potahované tablety
Levelanz 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Levelanz 250 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg
Levelanz 500 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.
Levelanz 1000 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Levelanz 250 mg: Modrá, oválná, bikonvexní potahová tableta s vyraženým „250“ na jedné straně a středovou rýhou na druhé straně.

Levelanz 500 mg: Žlutá, oválná, bikonvexní potahová tableta s vyraženým „500“ na jedné straně a středovou rýhou na druhé straně

Levelanz 1000 mg: Bílá, oválná, bikonvexní potahová tableta s vyraženým „1000“ na jedné straně a středovou rýhou na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Levetiracetam je indikován jako přídatná terapie:

- k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce věku s epilepsií
- k léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let věku
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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 (12-17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg

Počáteční 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 počáteční 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 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg a děti od 1 měsíce věku

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.

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 kojenců starších 6 měsíců, dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky nemá překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz "Pacienti s poruchou funkce ledvin" níže) se doporučuje dávku upravit.

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min může být stanovena z určení sérové koncentrace kreatininu (mg/dl), u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg a více lze užít následující vzorec:

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

Poté se CLcr upraví dle tělesného povrchu („body surface area“- BSA) následujícím způsobem:

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

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

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500 až 1 500 mg dvakrát denně
Lehká	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denně
Střední	30-49	250 až 750 mg dvakrát denně
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denně
Konečné stadium onemocnění ledvin u pacientů na dialýze ⁽¹⁾	-	500 až 1 000 mg jednou denně ⁽²⁾

⁽¹⁾ Nasycovací dávka 750 mg se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

⁽²⁾ Po dialýze je doporučena přídatná dávka 250 až 500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je třeba dávku levetiracetamu upravit podle renálních funkcí, protože clearance levetiracetamu závisí na renálních funkcích. Toto doporučení vychází ze studie na dospělých pacientech s poruchou funkce ledvin.

U mladých dospívajících, dětí a kojenců může být CL_{Cr} v ml/min/1,73 m² stanovena z určení sérové koncentrace kreatininu (mg/dl) s využitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{výška (cm)} \times k_s}{\text{koncentrace kreatininu v séru (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ u donošených kojenců do 1 roku věku; $k_s = 0,55$ u dětí mladších 13 let a u dospívajících dívek; $k_s = 0,7$ u dospívajících chlapců

Úprava dávkování u kojenců, dětí a dospívajících pacientů s tělesnou hmotností do 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾	
		Kojenci ve věku 1 až méně než 6 měsíců	Kojenci ve věku 6 až 23 měsíců, děti a dospívající s hmotností méně než 50 kg
Normální	≥ 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denně	10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denně
Lehká	50-79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denně	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denně
Střední	30-49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denně	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denně
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denně	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denně
Konečné stadium onemocnění ledvin u pacientů na dialýze	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jednou denně ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jednou denně ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ U dávek nižších než 250 mg, u dávek, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety má být použit perorální roztok levetiracetamu.

⁽²⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 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 třeba dávku nijak upravovat. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat renální nedostatečnost. Proto se při hodnotě clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m² doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu přípravku podle věku pacienta, jeho hmotnosti a potřebné dávky.

Léková forma tablet není vhodná pro podávání kojencům a dětem mladším než 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku levetiracetamu. Navíc dostupná síla tablet není vhodná pro počáteční léčbu dětí s hmotností nižší než 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podávání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá perorální roztok levetiracetamu.

Monoterapie

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

Nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Viz výše uvedený bod týkající se *dospělých (≥18 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více.*

Přídavná terapie pro kojence ve věku od 6 do 23 měsíců, děti (2 až 11 let) a dospívající (12 až 17 let) s hmotností nižší než 50 kg

Perorální roztok levetiracetamu je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let. Perorální roztok se používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Ve všech indikacích má být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční terapeutická dávka pro dítě nebo dospívajícího s hmotností do 25 kg má být 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně.

Dávka u dětí s hmotností 50 kg a vyšší je ve všech indikacích stejná jako u dospělých.

Viz výše uvedený bod týkající se všech indikací u *dospělých (≥18 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více.*

Přídavná terapie pro kojence ve věku od 1 měsíce až do méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety musí být užívány perorálně, zapíjeny dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo 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 renálních funkcí si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést vyšetření renálních funkcí (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. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (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 s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Z tohoto důvodu musí být u pacientů sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) se musí doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese nebo sebevražedných představ či chování.

Abnormální a agresivní chování

Levetiracetam může vyvolat psychotické symptomy a poruchy chování včetně podrážděnosti a agresivity. U pacientů léčených levetiracetamem je třeba sledovat rozvoj psychiatrických příznaků 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 záchvatů

Stejně jako jiné typy antiepileptik, i levetiracetam může vzácně zvyšovat četnost 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.

Prodloužený interval 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 léky ovlivňující interval QTc nebo u pacientů s relevantním již existujícím onemocněním srdce nebo poruchou elektrolytů je třeba užívat levetiracetam s opatrností.

Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti do 6 let.

Dostupná data u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý vliv u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost zatím není znám.

Sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Data z klinických studií před uvedením na trh provedených u dospělých ukazují, že levetiracetam neovlivňuje sérové koncentrace již podávaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňují farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných lékových interakcích.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Údaje však naznačily, že antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %. Dávku není třeba upravovat.

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (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. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi mají být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

Perorální kontraceptiva 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 ani warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Laxativa

Ojedinele byla zaznamenána hlášení o snížení účinku levetiracetamu podávaného perorálně současně s makrogolem (osmotické laxativum). Proto makrogol nemá být podáván perorálně hodinu před a po užití levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem nejsou k dispozici.

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 léčba více antiepileptiky 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 levetiracetamem jsou k dispozici omezené údaje. Dostupné údaje jsou ze dvou observačních populačních studií založených na registrech, které byly provedeny převážně na stejném souboru údajů ze severovýchodních zemí. Tyto zahrnovaly více než 1 000 dětí narozených ženám s epilepsií, které byly prenatálně vystaveny monoterapii levetiracetamem, a 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 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 při léčbě levetiracetamem zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám.

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 zaznamenán žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3). Klinické údaje nejsou k dispozici, potenciální riziko pro člověka není známé.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat ospalost nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, a to zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost při provádění náročnějších aktivit, např. řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně 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 souhrnu placebem kontrolovaných klinických studií pro všechny studované indikace. Celkový počet pacientů léčených levetiracetamem byl 3 416. Tyto údaje jsou doplněny použitím levetiracetamu v odpovídajících otevřených, prodloužených studiích a také postmarketingovou zkušeností. Bezpečnostní profil levetiracetamu je celkově podobný ve všech věkových skupinách (dospělí a pediatričtí pacienti) a u všech epileptických indikací.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců > 1 měsíc) nebo ze zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi 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 eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		Anorexie	Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	Hyponatremie	
<u>Psychiatrické poruchy</u>		Deprese, hostilita/agresivita, úzkost, nespavost, nervozita/podrážděnost	Pokus o sebevraždu, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stavy zmatenosti, panický záchvat, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	Uskutečněná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně-kompulzivní porucha ⁽²⁾
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolence, bolest hlavy	Konvulze, porucha rovnováhy, závrať, letargie, třes	Amnézie, porucha paměti, porucha koordinace/ataxie, parestézie, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom ⁽³⁾	
<u>Poruchy oka</u>			Diplopie, rozmazané vidění		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>				Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence				
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Velmi vzácné</u>
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		Kašel			
<u>Gastrointestiná lní poruchy</u>		Abdominální bolest, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		Pankreatitida	
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>			Abnormální výsledky jaterních funkčních testů	Jaterní selhání, hepatitida	
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		Vyrážka	Alopecie, ekzém, svědění	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, erythema multiforme	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>			Svalová slabost, myalgie	Rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi ⁽³⁾	
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				Akutní poškození ledvin	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		Astenie/únava			
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			Náhodné 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 psychickými poruchami v předchozí anamnéze.

(3) Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

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 při současném podávání levetiracetamu a topimarátu vyšší. V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu. V některých případech 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

V placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích bylo léčeno levetiracetamem celkem 190 pacientů ve věku 1 měsíc až mladších 4 let. Šedesát (60) z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem ve studiích kontrolovaných placebem. V placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích bylo léčeno levetiracetamem celkem 645 pacientů ve věku 4 až 16 let. 233 z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem ve studiích kontrolovaných placebem. U obou těchto pediatrických věkových skupin jsou tyto údaje doplněny postmarketingovou zkušeností z užívání levetiracetamu.

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

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je většinou podobný u všech věkových skupin a schválených epileptických indikací. Bezpečnostní výsledky u pediatrických pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídaly bezpečnostnímu profilu levetiracetamu u dospělých pacientů, 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 hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu tyto nežádoucí účinky: zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (časté, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), emoční labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6%) a letargie (časté, 3,9 %). U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až mladších 4 let byly hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu tyto nežádoucí účinky: podrážděnost (velmi časté, 11,7 %) a porucha koordinace (časté, 3,3 %).

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 léčené podle 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).

Nicméně u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (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

Symptomy

Při předávkování levetiracetamem byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

Léčba předávkování

Po akutním předávkování lze žaludek vyprázdnit výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění 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 alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), 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* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů.

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. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analoga mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, což koreluje s jejich potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-convulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

U lidí potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum preklinicky stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli

snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s 1000 mg, 2000 mg resp. 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placebo.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (4 až 16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 198 pacientů, s trváním léčby 14 týdnů. V této studii byl levetiracetam užíván ve fixní dávce 60 mg/kg/den (rozdělené do dvou dílčích dávek).

44,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50 % a 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.

U pediatrických pacientů (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku, na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (procento pacientů s $\geq 50\%$ poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video EEG záznamu. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů léčených placebem bylo považováno za respondery. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů po dobu nejméně 6 měsíců a 7,8 % bylo bez záchvatů nejméně 1 rok.

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 v dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1000-3000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na terapeutické odpovědi.

Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0 % pacientů s levetiracetamem a 72,8 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2 % (95% CI: -7,8; 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % a 58,5 % pacientů s levetiracetamem, resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být vysazena souběžná antiepileptická léčba u části pacientů, kteří odpověděli na přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídatná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let věku

Účinnost levetiracetamu byla prokázána v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů starších 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií.

V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3000 mg/den, rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů s placebem 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.

Prídavná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících starších 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla prokázána v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, 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 po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3000 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 s placebem dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50 % a 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

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami ani cirkadiální variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/koncentrace v plazmě se pohybuje v rozmezí 1 až 1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání pro perorální roztok).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100 %.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 mikrogramů/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 mikrogramů/ml po opakované dávce 1 000 dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn podáním jídla.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se nevážou ve významné míře na bílkoviny krevní plazmy (< 10 %). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P450 nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly zjištěny 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 zjištěna žádná enantiomerová interkonverze u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu.

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 epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 1 hodina a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakované aplikaci. Střední hodnota celkové systémové clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo průměrně 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo do 48 hodin). Stolicí se vyloučilo pouze 0,3 % dávky.

Kumulativní vylučování levetiracetamu močí během prvních 48 hodin dosáhlo 66 % dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24 % dávky.

Renální clearance levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pro ucb L057 4,2 ml/min/kg, což ukazuje, že levetiracetam se vylučuje glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpčí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí.

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně těžkou a těžkou renální poruchou doporučuje upravit udržovací denní dávku levetiracetamu podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním selháním byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodiny.

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

Porucha jaterních funkcí

U jedinců s mírnou a středně těžkou poruchou jaterních funkcí nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců s těžkou jaterní poruchou byla clearance levetiracetamu snížena o více než 50 % v důsledku současné poruchy renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

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

Po perorálním podání opakovaných dávek (20 až 60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4 až 12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo 0,5 až 1,0 hodinu po podání. Bylo pozorováno lineární a dávkou úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

Kojenci a děti (1 měsíc až 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc až 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny), a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearancí (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti) a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších dětí, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20 % zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky nepozorované v klinických studiích, ale zjištěné u potkanů a v menší míře u myši při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, 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 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic nebo reprodukční výkonnost u rodičů a první generace potomků.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV studie) 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 EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti, spojenému s hraničním nárůstem počtu kostních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani ke zvýšení výskytu malformací. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla 3600 mg/kg/den pro březí

samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²) a 1200 mg/kg/den pro plody.

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 ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, 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 při přepočtu na mg/m²).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena 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 při přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1 800 mg/kg/den, (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu typ A
Povidon K30
Kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132) (Levelanz 250 mg)
Žlutý oxid železitý (E172) (Levelanz 500 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v OPA/Al/PVC blistrech, které budou spojeny s Al fólií nebo PVC/PVDC blistrech spojených s Al fólií a vloženy do papírové krabičky obsahující 28, 56 nebo 98 tablet.

Potahované tablety.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Levelanz 250 mg: 21/528/12-C
Levelanz 500 mg: 21/529/12-C
Levelanz 1000 mg: 21/531/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 9. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 2. 2026