

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam STADA Arzneimittel 250 mg filmom obalené tablety
Levetiracetam STADA Arzneimittel 500 mg filmom obalené tablety
Levetiracetam STADA Arzneimittel 1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Levetiracetam STADA Arzneimittel 250 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 500 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 1000 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 250 mg filmom obalené tablety
Modré filmom obalené tablety oválneho tvaru s deliacou ryhou na jednej strane s rozmermi 12,9 x 6,1 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 500 mg filmom obalené tablety
Žlté filmom obalené tablety oválneho tvaru s deliacou ryhou na jednej strane s rozmermi 16,5 x 7,7 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 1000 mg filmom obalené tablety
Biele filmom obalené tablety oválneho tvaru s deliacou ryhou na jednej strane s rozmermi 19,5 x 10,2 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levetiracetam STADA Arzneimittel je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Levetiracetam STADA Arzneimittel je indikovaný ako prídavná terapia.

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca 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 dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Parciálne záchvaty

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

Všetky indikácie

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

Začiatková terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. Možno však podávať nižšiu začiatkovú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom liečivom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

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

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

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

Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ju postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (65 rokov a starší)

U starších ľudí so zhoršenou funkciou obličiek (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie) sa odporúča úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CLcr) pacienta v ml/min.

U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CLcr v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

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

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

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

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

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
Normálna	> 80	500 až 1 500 mg dvakrát denne
Mierna	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek ⁽¹⁾	-	500 až 1 000 mg dvakrát denne ⁽²⁾

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

(2) Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

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

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times \text{ks}}{\text{Sérový kreatinín (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

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

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia (1)	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospievajúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	≥ 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50-79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg)	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát

		dvakrát denne	denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	-	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jedenkrát denne ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

(1) Levetiracetam perorálny roztok sa má používať pre dávky nižšie ako 125 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 125 mg, keď odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

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

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

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

(5) Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek.

Preto sa pri klírense kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m² odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

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

Levetiracetam STADA Arzneimittel filmom obalené tablety nie sú dostupné vo všetkých opísaných liekových formách. Na dosiahnutie dávkovacích odporúčaní nerealizovateľných so Levetiracetamom STADA Arzneimittel sa majú použiť iné lieky s obsahom levetiracetamu.

Lieková forma tablety nie je prispôbená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Levetiracetam perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma na používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné na začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť perorálny roztok.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť levetiracetamu u detí a dospelých vo veku do 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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

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

Prídavná liečba pre dojčatá vo veku od 6 do 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg

Levetiracetam perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, keď odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním

viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Pri všetkých indikáciách sa má použiť najnižšia účinná dávka. Začiatočná terapeutická dávka u detí alebo dospievajúcich s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg dvakrát denne s maximálnou dávkou 750 mg dvakrát denne.

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

Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov

Na používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

Spôsob podávania

Levetiracetam STADA Arzneimittel je na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa musia prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu. Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

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

Akútne poškodenie obličiek

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

Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli opísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania, prípadne sa má zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto

správania je potrebné zväziť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

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

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

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

Pediatrická populácia

Tabletová lieková forma nie je prispôbená na používanie u dojčiat a detí mladších ako 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemal vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých, ani u detí a dospievajúcich užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírnsu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) času koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k 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. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami (AED z anglického multiple antiepileptic medicines) môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík.

Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii levetiracetamom *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.

Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, má sa zvážiť pomer prínosu/rizika liečby vzhľadom k významu dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a

závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí a pediatrickí pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a 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 ($< 1/10\ 000$).

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída			Infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopéni a, leukopénia	Pancytopénia, neutropénia, agranulocytóza
Poruchy imunitného systému				Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS) hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
Psychické poruchy		Depresia, hostilita/agresivita, anxieta, insomnia, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie, delírium
Poruchy nervového systému	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, poruchy chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov

<i>Poruchy oka</i>			Diplopia, rozmazané videnie	
<i>Poruchy ucha a labryntu</i>		Vertigo		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				Predĺžený QT v elektrokardiograme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Kašeľ		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			Abnormálne testy pečeneovej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				Akútne poškodenie obličiek
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Asténia/únava		
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>			Úraz	

*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom. V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu. V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

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

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh.

Okrem toho 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých 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 dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti. U dojčiat a detí vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo podráždenie (veľmi časté, 11,7 %) a abnormálna koordinácia (časté, 3,3 %) hlásené častejšie ako u iných vekových skupín alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že levetiracetam sa neodlišoval (nebol inferiorný) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL –Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po predávkovaní levetiracetamom sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamid), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

Mechanizmus účinku

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

In vitro štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca^{2+} z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolíni. Okrem toho sa levetiracetam v *in vitro* štúdiách viaže na špecifické väzobné miesto v mozgovom tkanive hlodavcov. Špecifickým väzobným miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myši. Uvedené nálezy napovedajú, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-convulzívne účinky. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinnok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj /fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v 3 dvojito-zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1 000, 2 000 alebo 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovannej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdií pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne).

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej,

placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre dojčatá a deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s ≥ 50 % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepeno centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebom boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok. 35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku < 6 mesiacov.

Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1200 mg/deň alebo levetiracetamom 1000 - 3000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie.

Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia

epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkolvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po dávke pre perorálny roztok).

Dospelí a dospievajúci

Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (C_{max}) sú zvyčajne 31 µg/ml po jednorazovej dávke 1000 mg a 43 µg/ml po opakovanej dávke 1 000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

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

Biotransformácia

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

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

In vivo sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského

pečeňového cytochrómu P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronových 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 spôsobil 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, spôsobov podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

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

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

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírensom kreatinínu.

Starší ľudia

U starších ľudí je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku levetiracetamu podľa klírensu kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírensu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Deti (4 až 12 rokov)

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Eliminačný polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírensom (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvyraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzach populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírnsu levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii v podobných hladinách ako boli expozičné hladiny 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 1800 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, 1200 a 3600 mg/kg/deň. Pri dávke 3600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela) a 1200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/deň. Dávka 1800 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 1800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

krospovidón (typ B)
povidón K30
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmová vrstva 250 mg:

hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
hlinitá soľ indigokarmínu (E132)

Filmová vrstva 500 mg:

hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

Filmová vrstva 1000 mg:

hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171),
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/PVC-PE-PVDC blistre

Veľkosti balenia:

Levetiracetam STADA Arzneimittel 250 mg filmom obalené tablety sú balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 20, 30, 50, 60, 100 a 200 filmom obalených tabliet.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 500 mg filmom obalené tablety sú balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 a 200 filmom obalených tabliet.

Levetiracetam STADA Arzneimittel 1000 mg filmom obalené tablety sú balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 10, 20, 30, 50, 60, 100 a 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Levetiracetam STADA Arzneimittel 250 mg filmom obalené tablety: 21/0290/20-S
Levetiracetam STADA Arzneimittel 500 mg filmom obalené tablety: 21/0291/20-S
Levetiracetam STADA Arzneimittel 1000 mg filmom obalené tablety: 21/0292/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021