

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levetiracetam Sandoz 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, s deliacou ryhou na oboch stranách, s označením 'LVT/500' na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levetiracetam Sandoz 500 mg je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých a dospievajúcich od veku 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Levetiracetam Sandoz 500 mg je indikovaný ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich od veku 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich od veku 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 dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo viac

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 lekárom. 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 1500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou do 50 kg a deti od 1 mesiaca

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

Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu Levetiracetamom Sandoz 500 mg 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 (mladších ako 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé dva týždne).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

U starších pacientov 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 (CL_{CR}) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 mg alebo vyššou je možné CL_{CR} v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

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

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

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

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

| Skupina | Klírens kreatinínu (ml/min/1,73m ²) | Dávka a frekvencia |
|-----------------|---|------------------------------|
| Normálna | ≥ 80 | 500 až 1500 mg dvakrát denne |
| Mierna | 50-79 | 500 až 1000 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 1000 mg jedenkrát denne ⁽²⁾ |
|--|---|---|

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 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 dospelujúcich, deti 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 dospelujúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospelujúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospelujúcich 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 dospelujúci 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 0,14 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) dvakrát denne | 5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát 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⁾ Pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehlnúť tablety, sa má použiť levetiracetam vo forme perorálneho roztoku.

⁽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 0,10 ml/kg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava

dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírense kreatinínu $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

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

Tablety ako lieková forma nie sú určené na použitie u dojčiat a detí mladších ako 6 rokov. V tejto populácii sa uprednostňuje použitie levetiracetamu vo forme perorálneho roztoku. Okrem toho, dostupné sily tabliet nie sú vhodné na začiatočnú liečbu u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg, u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť perorálny roztok levetiracetamu.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť levetiracetamu u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov ako monoterapie neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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

Pozrite si, prosím, vyššie uvedenú časť Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo viac.

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

U dojčiat a detí mladších ako 6 rokov sa uprednostňuje použitie levetiracetamu vo forme perorálneho roztoku.

U detí vo veku od 6 rokov, pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety sa má použiť levetiracetam vo forme perorálneho roztoku.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka pre všetky indikácie. Počiatočná 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 pre všetky indikácie. Pre všetky indikácie si pozrite vyššie uvedenú časť *Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo viac.*

Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehĺtať s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach. Po preorálnom podaní levetiracetamu možno očakávať horkú chuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo 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 popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopenia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi sa odporúča skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. 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 a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) 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 poruchy správania vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických príznakov naznačujúcich významné zmeny nálady a / alebo osobnosti. Ak si všimnete takéto správanie, je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. Ak sa uvažuje o ukončení, 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 svojím lekárom.

U pacientov s epilepsiou súvisiacou s mutáciami alfa-podjednotky 8 napät'ovo závislých sodíkových kanálov (SCN8A) boli hlásené napríklad nedostatočná účinnosť alebo zhoršenie záchvatov.

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.

Levetiracetam Sandoz 500 mg obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 súbežnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírensu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi majú 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 ojedinelé 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 môže 6

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 Kepprou 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, pomer prínosu/rizika liečby sa má zväžiť vzhľadom k významu dojčenia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa 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 uvedených nižšie vychádza z analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o užívanie 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, detskí a dospelávajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospelávajúcich, 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 ($< 1/10\ 000$).

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

| <u>TOS MedDRA</u> | <u>Katégoria frekvencie</u> | | | | |
|--|-----------------------------|---|---|---|-----------------------------------|
| | <u>Veľmi časté</u> | <u>Časté</u> | <u>Menej časté</u> | <u>Zriedkavé</u> | <u>Veľmi zriedka</u> <u>vé</u> |
| <u>Infekcie a nákazy</u> | Nazofaryngitída | | | Infekcia | |
| <u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u> | | | Trombocytopénia, leukopénia | Pancytopénia: neutropénia, agranulocytóza | |
| <u>Poruchy imunitného systému</u> | | | | Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie) | |
| <u>Poruchy metabolizmu a výživy</u> | | Anorexia | Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti | Hyponatriémia | |
| <u>Psychické poruchy</u> | | 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 | Obsedantno-kompulzívna porucha** |
| <u>Poruchy nervového systému</u> | Somnolencia, bolesť hlavy | Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor | Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha | Choreoatetóza, dyskinéza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|
| | | | pozornosti | záchvatov, neuroleptický malígny syndróm* | |
| <u>Poruchy oka</u> | | | Diplopia, rozmazané videnie | | |
| <u>Poruchy ucha a labyrintu</u> | | Vertigo | | | |
| <u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u> | | | | Predĺžený QT v elektrokardiogra m | |
| <u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u> | | Kašeľ | | | |
| <u>Poruchy gastrointestinál n eho traktu</u> | | Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea | | Pankreatitída | |
| <u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u> | | | Abnormálne testy pečenevej funkcie | Zlyhanie pečene, hepatitída | |
| <u>Poruchy obličiek a močových ciest</u> | | | | Akútne zlyhanie obličiek | |
| <u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u> | | Vyrážka | Alopécia, ekzém, pruritus | Toxická epidermál na nekrolýza, Stevensov - Johnsonov syndróm, multiform ný erytém | |
| <u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u> | | | Svalová slabosť, myalgia | Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokináz y v krvi* | |

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

**V postmarketingovom sledovaní boli pozorované veľmi zriedkavé prípady výskytu obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD) u pacientov s existujúcou anamnézou OCD alebo psychických porúch.

Popis 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 pancytopenia bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne objavili 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.

Navyše 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 boli 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 boli podráždenosť (veľmi časté, 11,7%) a porucha koordinácie (časté, 3,3%) hlásené častejšie ako v iných vekových skupinách 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 placebo, 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 spĺňajúcej 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 proti 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 acetamidu), 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 myší. 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-konvulzívne účinky. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok 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 s alebo bez sekundárnej generalizácie 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 1000 mg, 2000 mg alebo 3000 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 1000, 2000 alebo 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

Pediatrická populácia

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

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo

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

U detí a dospelých (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito-zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala 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 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 zaslepane 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 skúšaní, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u pacientov od veku 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepanej paralelnej skupine „noninferiority“ 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 73,0 % 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 dospelých od veku 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepanej 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 3000 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 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

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

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospelievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiu 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 3000 mg/deň pre dospelých a dospelievajúcich 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 klirens. 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 dospelievajúci

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 1000 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 enantiomérová interkonverzia pri levetiracetame, ani pri jeho primárnom

metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu 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 pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírensom kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Levetiracetamu Sandoz 500 mg podľa klírnsu 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 klírnsu levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o viac ako 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 ako 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 zvýraznený 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 a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u potkanov a v menšom rozsahu u myši, pri expozíciách v podobných hladinách ako boli expozičné hladiny u človeka a s možným významom pre klinické použitie, boli pečňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky 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 g/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 zvierat 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:

povidón K25
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
krosopovidón (typ A)
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
mastenec
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
makrogol typ 6000
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 100 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v OPA/Al/PVC-Al blistroch alebo HDPE fľašiach s propylénovým skrutkovacím uzáverom a silikagélou kapsulou a sú vložené v škatuľke.

Veľkosti balenia:

Blister: 10, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100, 120, 200 filmom obalených tabliet
Fľaša: 10, 20 30, 50, 60, 100, 120, 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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRACNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 21/0727/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25.novembra 2011
Dátum posledného predĺženia: 31. januára 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024