

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levetiracetam PMCS 250 mg potahované tablety
Levetiracetam PMCS 500 mg potahované tablety
Levetiracetam PMCS 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Levetiracetam PMCS 250 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.
Levetiracetam PMCS 500 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.
Levetiracetam PMCS 1000 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Levetiracetam PMCS 250 mg: modré oválné potahované tablety (12,9 × 6,0 mm), s půlicí rýhou a vyražením „250“ na jedné straně.

Levetiracetam PMCS 500 mg: žluté oválné potahované tablety (16,5 × 7,6 mm), s půlicí rýhou a vyražením „500“ na jedné straně.

Levetiracetam PMCS 1000 mg: bílé oválné potahované tablety (22,7 × 10,7 mm), s půlicí rýhou a vyražením „1000“ na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Levetiracetam PMCS je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Levetiracetam PMCS je indikován jako přídatná terapie:

- při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- při léčbě myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií.
- při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie u dospělých a dospívajících od 16 let

Doporučená úvodní dávka je 250 mg dvakrát denně, která má být zvýšena po dvou týdnech užívání na počáteční terapeutickou dávku 500 mg dvakrát denně. Dávka může být dále zvyšována o 250 mg dvakrát denně každé dva týdny v závislosti na klinické odpovědi. Maximální dávka je 1500 mg dvakrát denně.

Přídavná terapie u dospělých (≥18 let) a dospívajících (12 až 17 let) s tělesnou hmotností 50 kg a více
Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. Tato dávka může být podávána od prvního dne léčby.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti přípravku je možno zvýšit denní dávku až na 1500 mg dvakrát denně. Dávka může být zvyšována či snižována po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Ukončení léčby

Podle současných klinických zkušeností, pokud je nutno ukončit léčbu levetiracetamem, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších 6 měsíců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (do 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 funkce ledvin (viz „Porucha funkce ledvin“ níže) se doporučuje dávku upravit.

Porucha funkce ledvin

Denní dávka musí být individuálně upravena 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 (CL_{cr}) v ml/min. U dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg a více lze hodnotu CL_{cr} v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) podle následujícího vzorce:

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

CL_{cr} se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („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 dospělých a dospívajících pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Stupeň poruchy funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500 až 1500 mg dvakrát denně
Lehký	50–79	500 až 1000 mg dvakrát denně
Středně těžký	30–49	250 až 750 mg dvakrát denně
Těžký	< 30	250 až 500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	--	500 až 1000 mg jednou denně ⁽²⁾

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250 až 500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je nutno upravit dávku levetiracetamu podle renálních funkcí, protože clearance levetiracetamu závisí na renálních funkcích. Toto doporučení je založeno na studii u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

výška (cm) × ks

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

ks = 0,45 pro donošené kojence do 1 roku věku

ks = 0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky

ks = 0,7 pro dospívající chlapce

Úprava dávkování pro kojence, děti a dospívající pacienty s tělesnou hmotností nižší než 50 kg s poruchou funkce ledvin:

Stupeň poruchy funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6–23 měsíců, děti a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Normální	≥ 80	7–21 mg/kg dvakrát denně	10–30 mg/kg dvakrát denně
Lehký	50–79	7–14 mg/kg dvakrát denně	10–20 mg/kg dvakrát denně
Středně těžký	30–49	3,5–10,5 mg/kg dvakrát denně	5–15 mg/kg dvakrát denně
Těžký	< 30	3,5–7 mg/kg dvakrát denně	5–10 mg/kg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin	--	7–14 mg/kg jednou denně ^(1, 3)	10–20 mg/kg jednou denně ^(2, 4)

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 10,5 mg/kg.

⁽²⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 15 mg/kg.

⁽³⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 3,5 až 7 mg/kg.

⁽⁴⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 5 až 10 mg/kg.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není třeba u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů 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, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávce.

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

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku Levetiracetam PMCS u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly u monoterapie dosud stanoveny.

K dispozici nejsou žádné údaje.

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

Perorální roztok je vhodnější léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti je možno zvýšit tuto dávku až na 30 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky nemá překročit zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny.

Má být použita nejnižší účinná dávka.

Dávka u dětí s tělesnou hmotností 50 kg a více je stejná jako u dospělých.

Doporučené dávkování u kojenců od 6 měsíců věku, dětí a dospívajících

Tělesná hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
6 kg ⁽¹⁾	60 mg dvakrát denně	180 mg dvakrát denně
10 kg ⁽¹⁾	100 mg dvakrát denně	300 mg dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrát denně	450 mg dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
25 kg ⁽¹⁾	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
Nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

⁽¹⁾ U dětí s tělesnou hmotností 25 kg a méně má být léčba zahájena přípravkem ve vhodné lékové formě (např. perorálním roztokem).

⁽²⁾ Dávka u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg a více je stejná jako u dospělých.

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

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety se musí užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka je podávána rozděleně ve dvou stejných dávkách.

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 přípravku Levetiracetam PMCS pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje před zvolením dávky provést zhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením 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, pyrexii, 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.

Proto u pacientů mají být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/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 případech zhoršení epilepsie okamžitě obrátili na svého lékaře.

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 mladší než 6 let.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Údaje z premarketingových klinických studií 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 tak jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (ve věku 4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně podávaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Přestože údaje naznačovaly zvýšení clearance levetiracetamu o 20 % u dětí užívajících antiepileptika indukující enzymy, úprava dávky není třeba.

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (v dávce 500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Přesto koncentrace uvedeného metabolitu zůstává nízká.

Lze očekávat, že jiné léčivé přípravky vylučované aktivní tubulární sekrecí by také mohly snižovat renální clearance metabolitu. Účinek levetiracetamu na probenecid nebyl studován a účinek levetiracetamu na jiné aktivně vylučované léčivé přípravky, např. NSAID a sulfonamidy, není znám.

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.

Antacida

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu antacid na absorpci levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam

podáván současně s osmotickým projímadlem makrogolem. Proto nemá být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah absorpce levetiracetamu nebyl jídlom ovlivněn, ale rychlost absorpce se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě.

Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (AE) 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 jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však nenaznačují zvýšené riziko poruch nebo zpoždění neurologického vývoje. Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku.

Fyziologické změny během těhotenství mohou stejně jako u jiných antiepileptik ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během těhotenství bylo pozorováno snížení koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu snížení dochází během třetího trimestru těhotenství (snížení až o 60 % výchozích koncentrací před začátkem těhotenství). Proto má být zajištěn vhodný klinický přístup u těhotných žen léčených levetiracetamem.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje.

Pokud ale je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci 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 není zjištěno, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje jsou doplněny o údaje z používání levetiracetamu v odpovídajících otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závrať. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatřiční pacienti) a ve všech

schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců starších než 1 měsíc) a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence je definována následovně: 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 $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Velmi časté: nazofaryngitida

Vzácné: infekce

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: trombocytopenie, leukopenie

Vzácné: pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Méně časté: snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

Vzácné: hyponatremie

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost

Méně časté: sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost

Vzácné: dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium

Poruchy nervového systému

Velmi časté: somnolence, bolest hlavy

Časté: konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes

Méně časté: amnézie, porucha paměti, abnormální koordinace/ataxie, parestezie, porucha pozornosti

Vzácné: choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů

Poruchy oka

Méně časté: diplopie, rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Srdeční poruchy

Vzácné: prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea

Vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: abnormální výsledky jaterních funkčních testů

Vzácné: selhání jater, hepatitida

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: akutní poškození ledvin

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: vyrážka

Méně časté: alopecie, ekzém, svědění

Vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: svalová slabost, myalgie

Vzácné: rhabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi (prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty jiné národnosti)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie/únava

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Méně časté: poranění

Po podání levetiracetamu byly vzácně pozorovány případy encefalopatie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevily na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu.

V některých případech pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně.

Pediatriká populace

U pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo celkem 190 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. Šedesát (60) z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4–16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrikách skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

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 než 12 měsíců.

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je obecně podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrikách pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích byly konzistentní s bezpečnostním profilem levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a dospívajících ve věku 4–16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (častá, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), emoční labilita (častá, 1,7 %), agresivita (častá, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6 %) a letargie (častá, 3,9 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu. U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi častá, 11,7 %) a poruchy koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatriká studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4letých až 16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam neodlišoval (nebyl inferiorní) od placeba s ohledem na změnu od výchozího stavu ve složeném skóre k hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a 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).

Avšak 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 na adresu: *Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10*, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování levetiracetamem byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, snížený stupeň 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 α -ethyl-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, zdá se však, že je odlišný od ostatních v současnosti užívaných antiepileptik. 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 betakarboliny. Mimoto se levetiracetam, jak se ukázalo v *in vitro* studiích, váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Tímto vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analog mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich schopností zabránit vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k antiepileptickému účinku tohoto léčivého přípravku.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích při denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek, s trváním léčby až 18 týdnů. Při 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 pacientů s placebem.

Pediatrická populace

U dětí (ve věku 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 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 pacienty odpovídající na léčbu. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 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 s nebo bez sekundární generalizace u pacientů od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií ve věku 16 let nebo starších. U pacientů musely být přítomny pouze spontánní 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 léčených 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 % pacientů s levetiracetamem a 58,5 % s karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

Ve studii vycházející z klinické praxe 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 dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty v rámci 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.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) v rámci 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 o kolísání během denního cyklu. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplné a lineární absorpci 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 pro perorální tablety v rozmezí 1–1,7 a 4 hodiny po podání i pro perorální roztok).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle absorbuje. 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 $\mu\text{g/ml}$ se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1000 mg a 43 $\mu\text{g/ml}$ po opakované dávce 1000 mg dvakrát denně.

Rozsah absorpce nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

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

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou 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 hydrolyza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P450 nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolyza 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 kruhu (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. Leveteracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Leveteracetam 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 přípravku Leveteracetam PMCS s jinými látkami, a naopak, nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 1 hodin a nelišil se podle dávky, cesty podání ani při opakované aplikaci. Průměrná celková systémová clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo průměrně 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo 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, pro ucb L057 4,2 ml/min/kg, což ukazuje, že levetiracetam se vylučuje glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí.

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí 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 funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearancí kreatininu. Proto se u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku přípravku Leveteracetam PMCS podle clearancí kreatininu (viz bod 4.2).

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

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

Porucha funkce jater

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

Pediatriká populace

Děti (4 až 12 let)

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

Po podání opakovaných dávek (20–60 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 ukazovaly, že eliminační poločas byl 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).

Při analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let významně

korelovala tělesná hmotnost se zdánlivou clearance (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 kancerogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myši při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, zahrnovaly 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 samic nebo samic 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 spojené 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 1800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥1800 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 neprokázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace v dávkách do 1800 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 tablety (stejně pro všechny síly přípravku)

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mastek

Potahované tablety o síle 250 mg: Potahová soustava Opadry 85F20694 modrá

Makrogol 3350

Indigokarmín (E 132)

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Potahované tablety o síle 500 mg: Potahová soustava Opadry 85F32004 žlutá
Makrogol 3350
Žlutý oxid železitý (E 172)
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek

Potahované tablety o síle 1000 mg: Potahová soustava Opadry 85F18422 bílá
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek

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

PVC-PVC/PVdC/Al blistr, krabička
Jeden blistr obsahuje 10 tablet.

Levetiracetam PMCS 250 mg: Jedna krabička obsahuje 20 (2×10), 30 (3×10), 50 (5×10), 60 (6×10), 100 (10×10) a 200 (20×10) potahovaných tablet.

Levetiracetam PMCS 500 mg: Jedna krabička obsahuje 10 (1×10), 20 (2×10), 30 (3×10), 50 (5×10), 60 (6×10), 100 (10×10), 120 (12×10) a 200 (20×10) potahovaných tablet.

Levetiracetam PMCS 1000 mg: Jedna krabička obsahuje 10 (1×10), 20 (2×10), 30 (3×10), 50 (5×10), 60 (6×10), 100 (10×10) a 200 (20×10) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být 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

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Levetiracetam PMCS 250 mg: 21/012/12-C

Levetiracetam PMCS 500 mg: 21/013/12-C

Levetiracetam PMCS 1000 mg: 21/015/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 1. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 6. 2021