

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epiletam 250 mg potahované tablety  
Epiletam 500 mg potahované tablety  
Epiletam 750 mg potahované tablety  
Epiletam 1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Epiletam 250 mg potahované tablety obsahuje 250 mg levetiracetamu.  
Epiletam 500 mg potahované tablety obsahuje 500 mg levetiracetamu.  
Epiletam 750 mg potahované tablety obsahuje 750 mg levetiracetamu.  
Epiletam 1000 mg potahované tablety obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Epiletam 750 mg potahované tablety obsahuje 0,36 mg hlinitého laku oranžové žlutí (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Epiletam 250 mg: modré, oválné, potahované tablety o rozměrech 12,9x6,1 mm, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Epiletam 500 mg: žluté, oválné, potahované tablety o rozměrech 16,5x7,7 mm, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Epiletam 750 mg: oranžové, oválné, potahované tablety o rozměrech 18,8x8,9 mm, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Epiletam 1000 mg: bílé, oválné, potahované tablety o rozměrech 19,2x10,2 mm, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Epiletam 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 juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.
- 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

### *Parciální záchvaty*

Doporučené dávkování pro monoterapii (od 16 let věku) a pro doplňkovou léčbu je stejné, jako je uvedeno níže.

### *Všechny indikace*

#### *Dospělí (≥18 let) a dospívající (12 až 17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg*

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Na základě posouzení redukce záchvatů oproti možným vedlejším účinkům lékařem však může být podána nižší počáteční dávka 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech ji lze zvýšit na 500 mg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 250 mg nebo 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

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

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu vzhledem k tělesné hmotnosti, věku a dávce. Úprava dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti je uvedena v bodě *Pediatrická populace*.

### Ukončení léčby

Pokud je nutno ukončit léčbu levetiracetamem, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny; u kojenců starších než 6 měsíců, dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky nemá překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti (65 let a starší)*

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz „Porucha renálních funkcí“ níže) se doporučuje dávku upravit.

#### *Porucha funkce ledvin*

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu ( $CL_{cr}$ ) v ml/min. U dospělých a dospívajících o hmotnosti 50 kg a více lze hodnotu  $CL_{cr}$  v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následující rovnice:

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

$CL_{cr}$  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 hmotností alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání
--------------------------------------	---	----------------------------

Normální	≥80	500 až 1500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500 až 1000 mg dvakrát denně
Středně závažný	30-49	250 až 750 mg dvakrát denně
Závažný	<30	250 až 500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin <sup>(1)</sup>	-	500 až 1000 mg jednou denně <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat úvodní dávku 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250-500 mg.

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

CL<sub>cr</sub> v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

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

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 hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání <sup>(1)</sup>	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6 až 23 měsíců, děti a dospívající s hmotností pod 50 kg
Normální	≥80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denně	10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denně	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně závažný	30-49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denně	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denně
Závažný	<30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denně	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin		7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jednou denně <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>	10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jednou denně <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou celým násobkem 250 mg, pokud doporučeného dávkování nelze dosáhnout užitím několika tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok levetiracetamu.

<sup>(2)</sup> Úvodní dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

<sup>(3)</sup> Úvodní dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

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

<sup>(5)</sup> Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,10 ml/kg).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí není třeba dávku nijak upravovat. U nemocných se závažnou poruchou jaterních funkcí může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat renální nedostatečnost. Proto se při hodnotě clearance kreatininu <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

### Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku v závislosti na věku, hmotnosti pacienta a dávkování.

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

### *Monoterapie*

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu u dětí a dospívajících do 16 let nebyly u monoterapie ještě stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

*Doplňková terapie pro kojence ve věku 1 až 23 měsíců a děti (ve věku 2 až 5 let)*

Pro kojence a děti mladší než 6 let je vhodnější lékovou formou perorální roztok levetiracetamu.

*Doplňková terapie pro děti (ve věku 6 až 11 let) a dospívající (ve věku 12 až 17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg*

U dětí ve věku 6 let a starších se pro dávky pod 250 mg, pro dávky, které nejsou celým násobkem 250 mg, pokud doporučeného dávkování nelze dosáhnout užitím několika tablet, a u pacientů neschopných polykat tablety se používá perorální roztok levetiracetamu.

U všech indikací má být použita nejnižší účinná dávka. Zahajovací dávka u dětí nebo dospívajících vážících 25 kg má být 250 mg dvakrát denně s maximální dávkou 750 mg dvakrát denně.

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

U všech indikací viz výše uvedený bod týkající se *dospělých (≥18 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let) s hmotností 50 kg a více.*

### Doporučené dávkování pro děti ve věku od 6 let a dospívající:

Hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
Méně než 25 kg	Preferovanou formou je perorální roztok	
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
Od 50 kg*	500 mg dvakrát denně	1500 mg dvakrát denně

\* Dávka u dětí a dospívajících s hmotností 50 kg a více je stejná jako u dospělých.

### Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Po perorálním podání může být znát hořká chuť levetiracetamu. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou renálních funkcí si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných se závažnou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést zhodnocení renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### Akutní poškození ledvin

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

#### Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

#### Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Z tohoto důvodu mají u pacientů být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně má být zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě 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 případě zhoršení epilepsie okamžitě obrátili na svého lékaře. U pacientů s epilepsií spojenou s mutacemi alfa podjednotky 8 napěťově řízeného sodíkového kanálu (SCN8A) byla hlášena například nedostatečná účinnost nebo zhoršení záchvatů.

#### Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu

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

#### Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti mladší 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.

#### Epiletam 750 mg potahované tablety

Epiletam 750 mg potahované tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žlutí (E 110), který může způsobit alergické reakce.

### **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 jako u dospělých není u dětí 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 (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Nicméně údaje naznačují, že antiepileptika indukující enzymy zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %. Dávku není třeba upravovat.

#### Probenecid

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

#### Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení (prodloužení) doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi mají být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

#### Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani warfarinu; protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

#### Laxativa

Ojedinele byly hlášeny případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogol. Proto nemá být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

#### Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání 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, že otěhotní, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky může souviset s vyšším rizikem

vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

#### Těhotenství

Velké množství údajů z poregistračního sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) na zvýšené riziko velkých vrozených malformací neukazuje. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii levetiracetamem jsou jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však zvýšené riziko poruch ani zpoždění neurologického vývoje nenaznačují.

Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku.

Fyziologické změny během gravidity mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Proto je třeba při léčbě levetiracetamem zajistit v průběhu gravidity vhodný klinický postup.

#### Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje. Pokud však je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Levetiracetam má na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje malý nebo mírný vliv. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost při provádění náročnějších aktivit, např. řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3146 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje jsou doplněny o údaje z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatrickí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z post marketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence výskytu.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klesající závažnosti, přičemž jejich frekvence je definována takto:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),

velmi vzácné (<1/10 000),  
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA TOS	Frekvence výskytu				Velmi vzácné
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	
<b>Infekce a infestace</b>	nazofaryngitida			infekce	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			trombocytopenie, leukopenie	pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza	
<b>Poruchy imunitního systému</b>				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita / podrážděnost	sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení, delirium	obsedantně-kompulzivní porucha**
<b>Poruchy nervového systému</b>	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti	choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
<b>Poruchy oka</b>			diplopie, rozmazané vidění		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo			



<b>Srdeční poruchy</b>				prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel			
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolest břicha, průjem, dyspepsie,		pankreatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání, hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			svalová slabost, myalgie	rhabdomyolýza a zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi *	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				akutní poškození ledvin	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		astenie/únava			
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			poranění		

\*Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

\*\*V postmarketingovém sledování byly pozorovány velmi vzácné případy rozvoje obsedantně-kompulzivních poruch (OCD) u pacientů s OCD nebo psychickými poruchami v předchozí anamnéze.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

V některých případech pancytopenie byl identifikován útlum kostní dřeně.

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

#### Pediatrická populace

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 pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

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

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je obecně podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích byly konzistentní s bezpečnostním profilem levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a dospívajících ve věku 4 až 16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (častá, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), citová 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 %) poruchy koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení non-inferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4 až 16letých dětí trpících parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci splňující podmínky protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam neodlišoval (nebyl horší) 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 Check List). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené následné 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

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

### Léčba předávkování

Po akutním předávkování je třeba žaludek vyprázdnit výplachem žaludku nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost vylučování levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika,  
ATC kód: N03AX14

Léčivá látka, levetiracetam, je pyrrolidonový derivát (S-enantiomer alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk ani normální přenos nervových vzruchů.

*In vitro* studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu  $Ca^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $Ca^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikulů a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analogy mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A. Afinita k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A koreluje s jejich potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

### Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní. U lidí potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum preklinicky stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

*Doplňková 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 dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s 1000 mg, 2000 mg resp. 3000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

### *Pediatrická populace*

U dětí (ve věku 4 až 16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojité 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 dětí (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg. 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 (frekvence respondérů, tj. procento pacientů s  $\geq 50\%$  poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového videozáznamu EEG. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin videozáznamu EEG v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů léčených placebem bylo považováno za respondéry. 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 ve věku 16 let nebo starších s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. 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 s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2 % (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % a 58,5 % pacientů s levetiracetamem, resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

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

*Doplňková léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a dospívajících od 12 let.*

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů ve věku 12 let a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií. V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě 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) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3000 mg/den u dospělých a dospívajících nebo 60 mg/kg/den u dětí, rozdělené do dvou denních dávek.

72,2 % pacientů léčených levetiracetamem a 45,2 % pacientů s placebem dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 47,4 % pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5 % pacientů bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

### Dospělí a dospívající

#### Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100 %. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně. Maximálních koncentrací ( $C_{max}$ ) ve výši 31  $\mu\text{g/ml}$  se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakované dávce 1000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání 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 až 0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

#### Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoformy jaterního cytochromu P<sub>450</sub> nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly zjištěny i dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového jádra (1,6 % dávky) a druhý otevřením pyrrolidonového kruhu (0,9 % dávky).

Další neidentifikované složky představovaly pouze 0,6 % dávky.

*In vivo* nebyla zjištěna žádná vzájemná enantiomerová přeměna u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu.

*In vitro* bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P<sub>450</sub> u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

#### Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl  $7 \pm 1$  hodina a nelišil se podle dávky, způsobu 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 clearance kreatininu.

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

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

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

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

### Porucha funkce jater

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

### Pediatrická populace

#### Děti (4 až 12 let)

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

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

#### Kojenci a děti (1 měsíc až 4 roky)

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

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let významně souvisela 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 indukujícími tvorbu enzymů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenního potenciálu 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, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly v dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m<sup>2</sup> nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic u rodičů a první generace potomků.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV) 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 mortality embryí ani ke zvýšení výskytu malformací. Hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) byla 3600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>) a 1200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryofetálního 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 pro matku a ke snížení hmotnosti plodu, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL byla <200 mg/kg/den pro matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

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 lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní výsledky vývoje a dospívání v dávkách do 1800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

krospovidon (typ B)

povidon K30

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potah tablety Epiletam 250 mg: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Potah tablety Epiletam 500 mg: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek, žlutý oxid železitý (E 172)

Potah tablety Epiletam 750 mg: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E 171), mastek, hlinitý lak oranžové žlutí (E 110), červený oxid železitý (E 172)

Potah tablety Epiletam 1000 mg: hypromelosa, makrogol 400, 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**

Epiletam 250 mg potahované tablety: PVDC-PE-PVC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a 200 potahovaných tablet.

Epiletam 500 mg potahované tablety: PVDC-PE-PVC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a 200 potahovaných tablet.

Epiletam 750 mg potahované tablety: PVDC-PE-PVC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a 200 potahovaných tablet.

Epiletam 1000 mg potahované tablety: PVDC-PE-PVC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a 200 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Epiletam 250 mg potahované tablety:	21/644/11-C
Epiletam 500 mg potahované tablety:	21/645/11-C
Epiletam 750 mg potahované tablety:	21/646/11-C
Epiletam 1000 mg potahované tablety:	21/647/11-C



**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. 10. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 1. 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 3. 2024