

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dretacen 250 mg potahované tablety
Dretacen 500 mg potahované tablety
Dretacen 1000 mg potahované tablety
Dretacen 1500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dretacen 250 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Dretacen 500 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Dretacen 1000 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1000 mg levetiracetamu.

Dretacen 1500 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 1500 mg levetiracetamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Dretacen 250 mg:
Světle modré, oválné, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, s vyraženým LVT / 250 na jedné straně.

Dretacen 500 mg:
Žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, s vyraženým LVT / 500 na jedné straně.

Dretacen 1000 mg:
Bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na obou stranách, s vyraženým LVT / 1000 na jedné straně.

Dretacen 1500 mg:
Zelené, oválné, potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně. Rozměry tablet jsou 21,6 mm x 11,4 mm.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Dretacen je indikován jako přídatná terapie

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Dretacen 1500 mg není vhodný k zahájení léčby, úpravě dávky nebo postupnému vysazování. Přípravek Dretacen 1500 mg není k dispozici ve všech lékových formách popsaných níže. U těchto dávek a lékových forem, zejména pro počáteční dávku a k úpravě dávky, se musí použít jiné léčivé přípravky obsahující levetiracetam.

Parciální záchvaty

Doporučená dávka pro monoterapii (od 16 let) a přídatnou léčbu je stejná, jak je uvedeno níže.

Všechny indikace

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

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

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

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

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávce. Úprava dávky v závislosti na tělesné hmotnosti je uvedena v bode *Pediatrická populace*.

Přípravek Dretacen 1500 mg není vhodný k léčbě dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s hmotností více než 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších 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 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 úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Dretacen 1500 mg není vhodný k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin. Přípravek Dretacen 1500 mg není k dispozici v lékových formách požadovaných k úpravě dávky u pacientů se sníženou funkcí ledvin. K léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin se musí použít jiné léčivé přípravky obsahující levetiracetam.

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku podle ní upravte. Při použití této dávkovací tabulky je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících o hmotnosti 50 kg a více lze hodnotu CLcr v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) za použití následujícího vzorce:

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

CLcr se poté upraví na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA) následovně:

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

Úprava dávky u dospělých a dospívajících pacientů s hmotností alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí

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

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

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

CLcr 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):

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

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 hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí

| Stupeň | Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²) | Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾ | |
|--|--|--|--|
| | | Kojenci ve věku 1 až méně než 6 měsíců | Kojenci ve věku 6 až 23 měsíců a děti a dospívající s hmotností méně než 50 kg |
| Normální | ≥ 80 | 7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denně | 10 až 30 mg/kg (0,10 až 0,30 ml/kg) dvakrát denně |
| 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 těžký | 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 |
| Těžký | < 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 ^{(2) (4)} | 10 až 20 mg/kg (0,10 až 0,20 ml/kg) jednou denně ^{(3) (5)} |

⁽¹⁾ Levetiracetam perorální roztok se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

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

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

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

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

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí není třeba dávku nijak upravovat. U nemocných s těžkou poruchou jaterních funkcí 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 hmotnosti pacienta a dávce.

Přípravek Dretacen 1500 mg není vhodný k počáteční léčbě ani k úpravám dávkování u dětí a dospívajících, k udržovací léčbě dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, u pacientů neschopných polykat tablety nebo k podávání jiných dávek než 750 mg nebo 1500 mg. Ve všech výše uvedených případech se používá perorální roztok levetiracetamu nebo jiné léčivé přípravky obsahující levetiracetam.

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 stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

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

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

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

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

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

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

Přípravek Dretacen není k dispozici ve všech lékových formách popsáných výše. U těchto dávek a lékových forem se musí použít jiné léčivé přípravky obsahující levetiracetam.

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

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

Přídavná terapie pro kojence ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety je nutno užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek. Při užívání tablet ústí můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

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 s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést vyšetření renálních funkcí (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

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

Krevní obraz

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

Sebevražda

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

Proto u pacientů musí být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) se musí doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese 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 do 6 let.

Léková forma tablety o síle 1 500 mg není uzpůsobena k použití u kojenců, dětí a dospívajících s tělesnou hmotností do 50 kg.

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

Přípravek Dretacen 250 mg, 500 mg a 1000 mg obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptické léčivé přípravky

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

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

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

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, nikoli 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 by měly 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 s digoxinem, perorálními kontraceptivy ani warfarinem farmakokinetiku levetiracetamu neovlivnilo.

Laxativa

Ojedinele byly hlášeny případy snížené účinnosti levetiracetamu při současném užívání levetiracetamu s osmotickým laxativem makrogol. Proto nemá být makrogol perorálně užíván jednu hodinu před a po užití levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (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 gravidity mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během gravidity byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plasmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru gravidity (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plasmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem gravidity). Je nutno zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám léčeným levetiracetamem.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje. Pokud však je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba s ohledem na význam kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3). Údaje z klinické praxe nejsou k dispozici, potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedených níže je založen na analýze souhrnných placebem

kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí 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 pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a ze zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Nežádoucí účinky jsou řazeny za sebou podle klesající závažnosti a 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 $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

| MedDRA TOS | Frekvence | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|---|---|--|----------------------------------|
| | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné |
| Infekce a infestace | nazofaryngitida | | | infekce | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | trombocytopenie, leukopenie | pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza | |
| Poruchy imunitního systému | | | | léková reakce s eozinofilií a celkovými systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe) | |
| Poruchy metabolismu a výživy | | anorexie | snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti | hyponatremie | |
| Psychiatrické poruchy | | deprese, hostilita/agresivita, úzkost, 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** |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--|--|--|--|
| Poruchy nervového systému | somnolence, bolest hlavy | konvulze, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes | amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti | choreoatetóza dyskineze hyperkineze, porucha chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom* | |
| Poruchy oka | | | diplopie, rozostřené vidění | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | vertigo | | | |
| Srdeční poruchy | | | | prodloužený interval QT na elektrokardiogramu | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | kašel | | | |
| Gastrointestinální poruchy | | bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea | | pankreatitida | |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | abnormální výsledky jaterních funkčních testů | jaterní selhání, hepatitida | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | akutní selhání ledvin | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | vyrážka | alopecie, ekzém, pruritus | toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, multiformní erytém | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | svalová slabost, myalgie | rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi* | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | astenie/únava | | | |

| | | | | | |
|---|--|--|----------|--|--|
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | 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 při současném podávání levetiracetamu a topiramátu vyšší. V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu.

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

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 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 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 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 4-16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (časté, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), citová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6 %) a letargie (časté, 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 časté, 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 léčené podle 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 Checklist). Nicméně 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.

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 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 derivát pyrrolidonu (S-enantiomer α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), jenž není chemicky nijak příbuzný se stávajícími antiepileptickými léčivými látkami.

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek, s délkou léčby 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 (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 dětí (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 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondentů, tj. procento pacientů s ≥ 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 respondenty. 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 se sekundární generalizací nebo bez ní 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 od 16 let věku. 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 až 1200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1000 až 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 % interval spolehlivosti: -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).

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let věku 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.

Přídavná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let věku 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) 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 cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

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

Byla prokázána významná korelace mezi plasmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/koncentrace v plasmě se pohybují 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 plasmatické 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 µg/ml se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1000 mg a 43 µg/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 neváží na bílkoviny krevní plasy ($< 10\%$). 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. Izoenzymy jaterního cytochromu P450 nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

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

In vivo nebyla zjištěna žádná enantiomerová interkonverze ani u levetiracetamu, ani u jeho primárního metabolitu.

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P450 u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronidaci kyseliny valproové.

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

Eliminace

Plasmatický poločas u dospělých byl 7 ± 1 hodina a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakované aplikaci. Střední hodnota 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). 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 clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně závažnou a závažnou renální poruchou doporučuje upravit udržovací denní dávku přípravku Dretacen 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 hodin. 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 biologický 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 plasmatické koncentrace bylo dosaženo 0,5 až 1,0 hodinu po podání. Bylo pozorováno lineární a dávkou úměrné zvýšení maximální plasmatické 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 plasmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny), a že zdánlivá tělesná clearance je u dětí rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou 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, které indukují 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 plasmě.

U potkanů nebyly v dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u lidí v přepočtu na mg/m² nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani 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 lidí při přepočtu na mg/m²) a 1200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1200 a 1800 mg/kg/den. Dávka 1800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/kostními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí 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 lidí při přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní kritéria hodnocení vývoje a maturace v dávkách do 1800 mg/kg/den (6 až 17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety pro 250 mg, 500 mg a 1000 mg:

Povidon K25,
Mikrokrystalická celulóza,
Sodná sůl kroskarmelosy,
Krospovidon (typ A),
Koloidní bezvodý oxid křemičitý,
Mastek,
Magnesium-stearát.

Jádro tablety pro 1500 mg:

Krospovidon typ A,
Krospovidon typ B,
Povidon K30,
Koloidní bezvodý oxid křemičitý,
Magnesium-stearát.

Potah tablety pro 250 mg:

Hypromelosa,
Hydroxypropylcelulosa,
Makrogol 6000,
Oxid titaničitý (E171),
Mastek,
Indigokarmín (E132) (obsahuje sodík).

Potah tablety pro 500 mg:

Hypromelosa,
Hydroxypropylcelulosa,
Makrogol 6000,
Oxid titaničitý (E171),
Mastek,
Oxid železitý, žlutý (E172).

Potah tablety pro 1000 mg:

Hypromelosa,
Hydroxypropylcelulosa,
Makrogol 6000,
Oxid titaničitý (E171),
Mastek.

Potah tablety pro 1500 mg:

Hypromelosa,
Oxid titaničitý (E 171),
Mastek,
Makrogol 400,
Žlutý oxid železitý (E 172),
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření:
Lahvička: 100 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Pro 250 mg, 500 mg a 1000 mg:

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Pro 1500 mg:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Pro 250 mg, 500 mg a 1000 mg:

Přípravek je balen v OPA/Al/PVC - Al blistrech nebo do lahviček z HDPE s polypropylenovými šroubovacími uzávěry a tobolkou se silikagelem, vložených do papírových krabiček.

Pro 1500 mg:

Potahované tablety jsou baleny do Al-PVC/PE/PVDC blistrů vložených do krabiček.

Dretacen 250 mg

Velikost balení:

Blistr: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 potahovaných tablet.

Lahvička: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 potahovaných tablet.

Dretacen 500 mg

Velikost balení:

Blistr: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 potahovaných tablet.

Lahvička: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 potahovaných tablet.

Dretacen 1000 mg

Velikost balení:

Blistr: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 potahovaných tablet.

Lahvička: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 potahovaných tablet.

Dretacen 1500 mg

Velikost balení:

30, 50, 60 a 100 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

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Dretacen 250 mg: 21/783/11-C

Dretacen 500 mg: 21/784/11-C

Dretacen 1000 mg: 21/785/11-C

Dretacen 1500 mg: 21/030/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Dretacen 250 mg, 500 mg a 1000 mg

Datum první registrace: 7. 12. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2016

Dretacen 1500 mg

Datum první registrace: 9. 3. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024