

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRUND 250 mg potahované tablety  
TRUND 500 mg potahované tablety  
TRUND 1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TRUND 250 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.  
TRUND 500 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.  
TRUND 1000 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

250 mg: Modré, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně, s rozměry 12.9 x 6.1 mm. Tabletu je možné dělit na dvě stejné poloviny.

500 mg: Žlutá, oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně, s rozměry 16.5 x 7.7 mm. Tabletu je možné dělit na dvě stejné poloviny.

1000 mg: Bílá, oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně, s rozměry 19.2 x 10.2 mm. Tabletu je možné dělit na dvě stejné poloviny.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek TRUND je indikován jako přídatná terapie

- Při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace 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*

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 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 1 500 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 bodě *Pediatrická populace*.

#### Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (tj. 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, u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 50 kg: dávka by se měla snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (pod 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny).

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti (65 let a starší)*

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz „Porucha funkce ledvin“ 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 (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících o hmotnosti 50 kg a více lze hodnotu CLcr v ml/min zjistit z hladiny kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následující rovnice:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{váha (kg)}}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ u žen})$$

CLcr se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA pacienta (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

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

Stupeň nedostatečnosti funkce ledvin	Clearance kreatininu (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Dávka a frekvence podávání
Normální	≥ 80	500 - 1500 mg dvakrát denně
Mírný	50-79	500 - 1000 mg dvakrát denně
Středně těžký	30-49	250 - 750 mg dvakrát denně
Těžký	< 30	250 - 500 mg dvakrát denně

Dialyzovaní pacienti v konečném -  
stadiu onemocnění ledvin <sup>(1)</sup>

500 - 1000 mg jednou denně <sup>(2)</sup>

---

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

(2) 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.

CLcr 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):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times \text{ks}}{\text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

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

(5) Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05-0,10 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  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

### Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku vzhledem k věku, hmotnosti pacienta a dávce.

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 přípravku TRUND 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 nebo více s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní s nově diagnostikovanou epilepsií.*

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

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

Pro kojence a děti mladší než 6 let je vhodnější léková forma perorální roztok levetiracetamu.

Levetiracetam perorální roztok 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.

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

Viz výše uvedený bod týkající se všech indikací u *dospělých ( $\geq 18$  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. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou 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 tohoto přípravku 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 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 by u pacientů měly být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) by mělo 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 napětíově 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 než 6 let.

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Antiepileptika

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

Stejně 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 (4-17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně užívaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. I když 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 však 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 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 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 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 k dispozici omezené údaje. Dostupné údaje jsou ze dvou observačních populačních studií založených na registrech, které byly provedeny převážně na stejném souboru údajů ze severských zemí. Tyto zahrnovaly více než 1 000 dětí narozených ženám s epilepsií, které byly prenatalně vystaveny monoterapii levetiracetamem, a nenaznačují zvýšené riziko poruch autistického spektra nebo mentálního postižení ve srovnání s dětmi narozenými ženám s epilepsií, které nebyly vystaveny *in utero* žádnému antiepileptiku. Průměrná doba následného sledování dětí ve skupině s levetiracetamem byla kratší než ve skupině dětí nevystavených žádnému antiepileptiku (např. 4,4 roku oproti 6,8 roku v jedné ze studií).

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 vhodný klinický přístup k těhotným ženám.

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími 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 3 416 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.

#### Seznam nežádoucích účinků



Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí i kojenců >1 měsíc) a z postmarketingových zkušeností 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), 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 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, poruchy chůze, encefalopatie, zhoršení záchvatů, maligní neuroleptický syndrom*	
Poruchy oka			diplopie, rozmazané 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, erythema multiforme	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladiny kreatin-fosfokinázy 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 obsedantněkompulzivních poruch (OCD) u pacientů s OCD nebo psychickými poruchami v předchozí anamnéze.

\*\*\* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Multiorgánové hypersenzitivní reakce*

U pacientů léčených levetiracetamem byly vzácně hlášeny multiorgánové hypersenzitivní reakce (známé také jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, DRESS). Klinické projevy se mohou objevit 2 až 8 týdnů po zahájení léčby. Tyto reakce se projevují různě, ale obvykle jsou pozorovány horečka, vyrážka, otok obličeje, lymfadenopatie a hematologické abnormality a mohou být spojeny s poškozením různých orgánových systémů, především jater. Při podezření na multiorgánovou hypersenzitivní reakci je třeba levetiracetam vysadit.

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topimarátu.

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 4-16letých 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 Checklist). 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: <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 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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn. 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  $\text{Ca}^{2+}$  v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta- karboliny. Mimo to 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 potenci 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

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

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána ve 3 dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 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 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

### *Pediatrická populace*

U dětí (ve věku 4-16 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 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (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 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 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 v dvojité zaslepeném paralelním porovnání non-inferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií od 16 let. 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 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000- 3 000 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 medikace 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.*

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií. V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů s placebem dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

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

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) 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 3 000 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 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 pohybují v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání i pro perorálního 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 1 000 mg a 43  $\mu\text{g/ml}$  po opakované dávce 1 000 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 plazmy (<10 %). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

#### Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P450 nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krve. 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 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* se docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce levetiracetamu s jinými látkami nepravděpodobná.

#### Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl  $7 \pm 1$  hodin 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 dosáhla 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 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 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 (6-12 let) byl poločas levetiracetamu 6,0 hodin. Zdánlivá systémová clearance byla přibližně o 30 % vyšší než u dospělých s epilepsií.

Po podání opakovaných dávek (20-60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4-12 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 - 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 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 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 karcinogenity nenaznačují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myší, 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 studie) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 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 3 600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardio- vaskulárními/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/m<sup>2</sup>).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla  $\geq$  1 800 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 maturace v dávkách do 1 800 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:

Kros повідon (Typ B)

Povidon K30

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potah tablety 250 mg:

Hypromelosa

Macrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Purifikovaný mastek

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Potah tablety 500 mg:

Hypromelosa

Macrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Purifikovaný mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

Potah tablety 1000 mg:

Hypromelosa

Macrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Purifikovaný 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**

TRUND 250 mg potahované tablety jsou baleny v PVC/PE/PVDC - Al blistrech vložených do papírové krabičky obsahující 20, 30, 50, 60, 100 a 200 potahovaných tablet.

TRUND 500 mg potahované tablety jsou baleny v PVC/PE/PVDC - Al blistrech vložených do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 a 200 potahovaných tablet. TRUND 1000 mg potahované tablety jsou baleny v PVC/PE/PVDC - Al blistrech vložených do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100 a 200 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci**

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Praha, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

TRUND 250 mg potahované tablety: 21/773/11-C

TRUND 500 mg potahované tablety: 21/774/11-C

TRUND 1000 mg potahované tablety: 21/776/11-C

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

Datum první registrace: 30.11.2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2.6.2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 12. 2025