

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kapidokor 250 mg, potahované tablety
Kapidokor 500 mg, potahované tablety
Kapidokor 1000 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kapidokor 250 mg, potahované tablety:
modré, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.
Kapidokor 500 mg, potahované tablety:
žluté, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.
Kapidokor 1000 mg, potahované tablety:
bílé, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kapidokor je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace k léčbě dospělých od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Kapidokor je indikován jako adjuvantní terapie:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- *Monoterapie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let*

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

- *Adjuvantní terapie u dospělých (≥ 18 let) a dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) s hmotností 50 kg*

a více

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. Tato dávka může být zahájena v první den léčby.

V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Přerušeni léčby

Pokud má být léčba přípravkem Kapidokor ukončena, doporučuje se postupné ukončování (např. u dospělých a dospívajících s hmotností vyšší 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: pokles dávky by neměl překročit 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (méně než 6 měsíců): snížení dávky by nemělo překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

Úprava dávky se doporučuje u starších pacientů s poruchou funkce ledvin (viz "Porucha funkce ledvin" níže).

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

U dospělých pacientů, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno v tabulce. Při použití této tabulky dávkování je nutný odhad clearance kreatininu u pacienta (CL_{cr}) v ml/min. CL_{cr} v ml/min je možné stanovit ze sérového kreatininu (mg/dl), pro dospělé a dospívající o hmotnosti 50 kg nebo více, podle následujícího vzorce:

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

Pak je CL_{cr} potřeba upravit podle tělesného povrchu (BSA) takto:

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

Úprava dávkování u dospělých a dospívajících pacientů s hmotností vyšší než 50 kg s poruchou funkce ledvin

| Skupina | Clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²) | Dávkování a frekvence |
|---|---|--|
| Normální | > 80 | 500 až 1500 mg dvakrát denně |
| Mírné | 50-79 | 500 až 1000 mg dvakrát denně |
| Středně závažné | 30-49 | 250 až 750 mg dvakrát denně |
| Závažné | < 30 | 250 až 500 mg dvakrát denně |
| Konečné stadium onemocnění ledvin u dialyzovaných pacientů ⁽¹⁾ | - | 500 až 1000 mg jednou denně ⁽²⁾ |

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

(2) Po dialýze se doporučuje doplňková dávka 250 až 500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávky levetiracetamu na základě renální funkce, neboť clearance levetiracetamu souvisí s funkcí ledvin. Toto doporučení je založeno na studii u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin.

Cl_{cr} v ml/min/1,73 m² je možné odhadnout ze stanoveného sérového kreatininu (mg/dl), pro mladé dospívající, děti a kojence podle vzorce (vzorec dle Schwartz):

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times k_s}{\text{Kreatinin v séru (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ u donošených kojenců do 1 roku, $0,55$ u dětí ve věku méně než 13 let a u dospívajících žen;
 $k_s = 0,7$ u dospívajících mužů

Úprava dávkování u dětí a dospívajících pacientů s poruchou funkce ledvin s hmotností nižší než 50 kg

| Skupina | Clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²) | Dávkování a frekvence |
|--|---|--|
| Normální | > 80 | 10 až 30 mg/kg dvakrát denně |
| Mírné | 50-79 | 10 až 20 mg/kg dvakrát denně |
| Středně závažné | 30-49 | 5 až 15 mg/kg dvakrát denně |
| Závažné | < 30 | 5 až 10 mg/kg dvakrát denně |
| Konečné stadium onemocnění ledvin u dialyzovaných pacientů | --- | 10 až 20 mg/kg jednou denně ^{(1),(2)} |

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

(2) Po dialýze se doporučuje doplňková dávka 5 až 10 mg/kg.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu podhodnocovat renální nedostatečnost. Proto se doporučuje 50% snížení denní udržovací dávky při clearance kreatininu <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrická populace

Lékař by měl předepsat nejvhodnější farmaceutickou formu, balení a sílu přípravku v závislosti na hmotnosti a dávkování.

Léková forma tablety není přizpůsobena pro použití u kojenců a dětí ve věku do 6 let. Preferovaná léková forma pro použití v této populaci je perorální roztok levetiracetamu. Kromě toho dostupné dávky tablet nejsou vhodné pro počáteční léčbu u dětí s hmotností nižší než 25 kg, u pacientů, kteří nemohou polykat tablety nebo pro podání dávky nižší než 250 mg. Ve všech výše uvedených případech by měl být použit perorální roztok levetiracetamu.

• Monoterapie

Bezpečnost a účinnost levetiracetamu u dětí a mladistvých do 16 let v monoterapii nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

• *Adjuvantní terapie u kojenců ve věku od 6 do 23 měsíců, dětí (od 2 do 11 let) a dospívajících (od 12 do 17 let) vážících méně než 50 kg*

Preferovaná léková forma pro použití v této populaci je perorální roztok levetiracetamu.

U dětí od 6 let věku je třeba používat perorální roztok levetiracetamu pro dávky do 250 mg, pro dávky

nedosažitelné znásobením 250 mg dávky, kdy nelze dosáhnout doporučeného dávkování užíváním více tablet a u pacientů, kteří nejsou schopni tablety polknout.

Měla by být použita nejnižší účinná dávka.

Zahajovací dávka u dětí či dospívajících od 25 kg má být 250 mg dvakrát denně, přičemž maximální dávka je 750 mg dvakrát denně.

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

Doplňková léčba u kojenců ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců

U kojenců je třeba použít perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety se musí užívat perorálně, zapíjet dostatečným množstvím tekutiny a mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Denní dávka se podává ve dvou stejně velkých dávkách.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku, na 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 u pacientů s poruchou funkce ledvin může vyžadovat úpravu dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje posouzení funkce ledvin před zvolením dávky (viz bod 4.2).

Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny sebevražda, pokus o sebevraždu, sebevražedné představy a chování. Meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií u antiepileptik ukázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám. Pacienti by proto měli být sledováni na příznaky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a by měla být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví příznaky deprese a/nebo sebevražedných představ nebo chování.

Pediatrická populace

Tabletová léková forma není přizpůsobena pro použití u kojenců a dětí ve věku do 6 let.

Dostupná data u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý efekt na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost zůstávají neznámé.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

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

Stejně jako u dospělých není žádný důkaz o klinicky významných interakcích léčivého přípravku u pediatrických pacientů, kteří dostávali levetiracetam v dávkách až 60 mg/kg/den.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a dospívajících s epilepsií (ve věku od 4 do 17 let) potvrdilo, že adjuvantní léčba perorálně užívaným levetiracetamem neměla vliv na ustálený

stav (steady state) sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu. Data však naznačují o 20% vyšší clearance levetiracetamu u dětí užívajících antiepileptika, která indukují tvorbu enzymů. Dávkování není třeba upravovat.

Probenecid

U probenecidu (500 mg čtyřikrát denně), blokátoru renální tubulární sekrece, bylo prokázáno, že inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Přesto však koncentrace tohoto metabolitu zůstává nízká.

Metotrexát

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 další 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 a warfarinu, protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání s digoxinem, orální antikoncepcí a warfarinem neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Laxativa

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

Potraviny a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl ovlivněn příjmem potravy, ale rychlost absorpce byla mírně snížena.

Žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem nejsou k dispozici.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Po uvedení přípravku na trh byly zdokumentovány výsledky z několika prospektivních registrů u více než 1000 těhotných žen léčených levetiracetamem v monoterapii během prvního trimestru těhotenství. Celkově tyto údaje nenaznačují podstatné zvýšení rizika větších vrozených vad, i když teratogenní riziko nemůže být úplně vyloučeno. Léčba více antiepileptiky je spojená s vyšším rizikem vrozených vad než monoterapie, a tudíž má být zvažována monoterapie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání levetiracetamu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud to není klinicky nutné. 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. Vysazení antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, které může poškodit matku i plod.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Z tohoto důvodu se kojení nedoporučuje. Nicméně, v případě potřeby léčby levetiracetamem během kojení, je třeba zvážit poměr prospěch / riziko léčby vzhledem k významu kojení.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na plodnost (viz bod 5.3). Nejsou dostupná žádná klinická data, 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, zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto je u těchto pacientů třeba opatrnosti při vykonávání odborných činností, např. při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se neujistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není 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 3 146 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 v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců > 1 měsíc), nebo z post-marketingových sledování jsou uvedeny v následující tabulce 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 Třídy orgánových systémů | Frekvence výskytu | | | |
|--|-------------------|--|---|--|
| | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné |
| <u>Infekce a infestace</u> | nazofaryngitida | | | infekce |
| <u>Poruchy krve a lymfatického systému</u> | | | trombocytopenie leukopenie | pancytopenie neutropenie agranulocytóza |
| <u>Poruchy imunitního systému</u> | | | | léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe) |
| <u>Poruchy metabolismu a výživy</u> | | anorexie | snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti | hyponatremie |
| <u>Psychiatrické poruchy</u> | | deprese, hostilita/agresivita, úzkost, insomnie, nervozita/ podrážděnost | sebevražedný pokus, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, | dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení |

| | | | | |
|--|--------------------------|---|--|---|
| | | | halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, citová labilita/výkyvy nálady, agitovanost | |
| <u>Poruchy nervového systému</u> | somnolence, bolest hlavy | křeče, porucha rovnováhy, závratě, letargie, třes | amnézie, porucha paměti, poruchy koordinace/ataxie, parestezie, poruchy pozornosti | choreoatetóza dyskineze hyperkineze |
| <u>Poruchy oka</u> | | | diplopie, rozostřené vidění | |
| <u>Poruchy ucha a labyrintu</u> | | vertigo | | |
| <u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u> | | kašel | | |
| <u>Gastrointestinální poruchy</u> | | bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea | | pankreatitida |
| <u>Poruchy jater a žlučových cest</u> | | | funkční jaterní test abnormální | jaterní selhání hepatitida |
| <u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u> | | vyrážka | alopecie, ekzém, pruritus | toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme |
| <u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</u> | | | svalová slabost, myalgie | |
| <u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u> | | astenie/únava | | |
| <u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u> | | | poranění | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

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

Útlum kostní dřeně byl zjištěn v některých případech pancytopenie.

Pediatriká populace

U pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky bylo celkem 190 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. Šedesát z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrikách skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh. Navíc 101 kojenců ve věku pod 12 měsíců bylo léčeno v peregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika pro kojence mladší než 12 měsíců s epilepsií. 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 %) a poruchy koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než u ostatních věkových skupin nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie bezpečnosti u dětí s non-inferiority designem hodnotila kognitivní a neuropsychologický vliv levetiracetamu na děti ve věku od 4 do 16 let s parciálními záchvaty. Dospělo se k závěru, že levetiracetamu se nelišil (nebyl inferiorní) od placeba, pokud jde o změnu od počátečního stavu na Leiter-R Attention, Memory Memory Screen Composite Score v per-protokol populaci. Výsledky týkající se chování a emocionálních funkcí naznačují zhoršení u pacientů léčených levetiracetamem ohledně agresivního chování při měření standardizovaným a systematickým způsobem za použití validovaných nástroje (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Nicméně pacienti, kteří užívali levetiracetam dlouhodobě v otevřené follow-up studii, nezaznamenali v průměru zhoršení v jejich chování a emocionálních funkcích, zejména míra agresivního chování nebyla horší než výchozí hodnoty.

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

Příznaky

Při předávkování levetiracetamem byly pozorovány ospalost, agitovanost, agresivita, snížená hladina vědomí, respirační deprese a koma.

Léčba předávkování

Po akutním předávkování může být proveden výplach žaludku gastrickou laváží nebo vyvoláním zvracení.

Neexistuje žádné specifické antidotum levetiracetamu. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat hemodialýzu. Extrakční účinnost dialyzátoru je 60% u levetiracetamu a 74% u primárního metabolitu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika ATC kód: N03AX14

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

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále není plně objasněn. *In vitro* a *in vivo* experimenty naznačují, že levetiracetam nemění základní vlastnosti buněk ani normální přenos nervových vzruchů.

In vitro studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje nitroibuněčnou hladinu Ca^{2+} částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z nitroibuněčných uložišť. Navíc částečně antagonizuje snížení GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a β -karboliny. Kromě toho bylo v *in vitro* studiích prokázáno, že se levetiracetam váže na specifické místo v tkáni mozku hlodavců. Toto vazebné místo je synaptický vezikulární protein 2A, u něhož se předpokládá zapojení do fúze vezikulů a neurotransmitterové exocytózy. Levetiracetam a související analogy vykazují afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, což koreluje s jejich antiepileptickým účinkem u audiogenického modelu epilepsie u myši. Toto zjištění naznačuje, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A zřejmě přispívá k antiepileptickému mechanismu účinku léčivého přípravku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam navozuje ochranu proti záchvatům v širokém spektru zvířecích modelů u parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by vykazoval pro-convulsivní efekt. Primární metabolit je neaktivní.

Aktivita v parciální i generalizované epilepsii u lidí (epileptiformní výboj / photoparoxysmální odpověď) potvrdila široké spektrum farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

U dospělých byla prokázána účinnost levetiracetamu ve 3 dvojité zaslepených, placebem kontrovaných studiích v dávkách 1000 mg, 2000 mg nebo 3000 mg/den, podávaných ve 2 denních dávkách s dobou užívání až 18 týdnů. V souhrnné analýze bylo procento pacientů, kteří dosáhli 50% nebo větší snížení oproti vstupním hodnotám frekvence vzniku parciálních záchvatů během týdne na stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7%, 31,6% a 41,3% u pacientů na 1000, 2000 nebo 3000 mg levetiracetamu, respektive 12,6% u pacientů užívajících placebo.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (ve věku od 4 do 16 let) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojité zaslepené, placebem kontrované studii, která zahrnovala 198 pacientů s trváním léčby 14 týdnů. V této studii pacienti užívali fixní dávku levetiracetamu 60 mg/kg/den (při dávkování dvakrát denně). U 44,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů na placebo došlo k 50% nebo většímu snížení frekvence výskytu parciálních záchvatů za týden oproti výchozímu stavu. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 11,4% pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2% bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

U dětských pacientů (ve věku od 1 měsíce do méně než 4 let), byla účinnost levetiracetamu stanovena v dvojité zaslepené, placebem kontrované studii, která zahrnovala 116 pacientů s trváním léčby 5 dnů. V této studii bylo pacientům předepsáno 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku denně na základě titračního rozpisu podle věku. Dávka použitá v této studii byla 20 mg/kg/den titrovaná až na 40 mg/kg/den pro děti od jednoho měsíce do méně než šest měsíců a dávka 25mg/kg/den titrovaná až na 50 mg/kg/den pro kojence a děti od 6 měsíců do méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podána ve dvou denních dávkách.

Primárním měřítkem účinnosti byla míra odpovědí (procento pacientů s $\geq 50\%$ průměrným snížením denní frekvence vzniku parciálních záchvatů oproti výchozímu stavu) hodnocená zaslepeným centrálním měřičem pomocí 48-hodinového videozáznamu EEG. Analýza účinnosti se skládala ze 109 pacientů, kteří měli nejméně 24 hodin video záznamu EEG v jak výchozích, tak hodnocených obdobích. 43,6% pacientů léčených levetiracetamem a 19,6% pacientů na placebo byli považováni za respondéry. Výsledky jsou v souladu ve všech věkových skupinách. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6% pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,8% bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

Monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla stanovena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii non-inferiority ve srovnání s karbamazepinem s řízeným uvolňováním (CR) u 576 pacientů ve věku 16 let a starších s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. U pacientů se měly prezentovat pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni na karbamazepin CR 400 - 1200 mg/den nebo levetiracetam 1000 - 3000 mg/den, délka léčby byla až 121 týdnů v závislosti na odpovědi.

Šestiměsíční období bez záchvatů bylo dosaženo u 73,0% pacientů léčených levetiracetamem a u 72,8% pacientů léčených karbamazepinem CR, absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Více než polovina osob byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6% a 58,5% pacientů na levetiracetamu a karbamazepinu CR v uvedeném pořadí).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být souběžná antiepileptická medikace vysazena v omezeném počtu pacientů, kteří reagovali na doplňkovou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Adjuvantní terapie při léčbě myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla stanovena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii o délce trvání 16 týdnů u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří trpí idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií.

V této studii byla dávka levetiracetamu 3000 mg/den podávána ve 2 dílčích dávkách. 58,3% pacientů léčených levetiracetamem a 23,3% pacientů na placebo vykázalo nejméně 50% snížení počtu dní s myoklonickými záchvaty za týden. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 28,6% pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0% bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

Adjuvantní léčba při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla stanovena ve 24-týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, která zahrnovala dospělé, dospívající a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonické epilepsie, juvenilní absenční epilepsie, dětské absenční epilepsie nebo epilepsie s Grand Mal po probuzení). V této studii byla dávka levetiracetamu 3000 mg/den pro dospělé a dospívající nebo 60 mg/kg/den pro děti, podávaných ve 2 dílčích dávkách. 72,2% pacientů léčených levetiracetamem a 45,2% pacientů na placebo mělo 50% nebo větší snížení frekvencí PGTC záchvatů za týden. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 47,4% pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5% bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i

dospělých (poměr koncentrace ve slinách/ koncentrace v plazmě se pohybuje v rozmezí 1-1,7 pro tablety a 4 hodiny po podání perorálního roztoku).

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.

Maximální koncentrace (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 tkáňové distribuci nejsou u lidí k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou na bílkoviny krevní plazmy (<10%). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5 až 0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v těle.

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 měřitelná v celé řadě tkání, včetně krvinek. Metabolit UCB L057 je farmakologicky inaktivní.

Byly rovněž zjištěny dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového jádra (1,6% dávky) a druhý otevřením pyrrolidonového kruhu (0,9% dávky). Ostatní neidentifikované složky představují 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* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce levetiracetamu s jinými látkami nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 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 přibližně 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 reabsorpčí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje také aktivní tubulární sekrecí. Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Děti (ve věku od 4 do 12 let)

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

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

Kojenci a děti (1 měsíc až 4 roky)

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily 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 při dávkách až 1800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu 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 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 u plodů.

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 kardiovaskulárními/kosterními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u lidí při přepočtu na mg/m²). Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥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/m²). Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u lidí při přepočtu na mg/m²)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob
Povidon K30
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Mastek

Potah tablety:

Kapidokor 250 mg, potahované tablety

Opadry II 85F20694 – modrá:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Kapidokor 500 mg, potahované tablety

Opadry II 85F32004 - žlutá:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

Kapidokor 1000 mg, potahované tablety

Opadry II 85F18422 – bílá:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Léčivý přípravek Kapidokor je zabalen v Al/PVC/PE/PVdC blistrech vložených do lepenkových krabic.

Kapidokor 250 mg, potahované tablety: 50 a 100 potahovaných tablet.

Kapidokor 500 mg, potahované tablety: 50, 100 a 120 potahovaných tablet.

Kapidokor 1000 mg, potahované tablety: 50 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Kapidokor 250 mg: 21/042/12-C

Kapidokor 500 mg: 21/043/12-C

Kapidokor 1000 mg: 21/045/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.1.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 10.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.4.2016