Levetiracetam Krka 1000 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Weiß, länglich, mit einer Bruchrille auf beiden Seiten, 22,3 x 10,5 x 7,0 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levetiracetam Krka ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.
Levetiracetam Krka ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Stärke nach Gewicht und Dosis auswählen. Eine orale Lösung sollte für Dosierung von unter 250 mg und für Patienten mit Schluckbeschwerden verwendet werden.

Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 250 mg empfohlen, die nach zwei Wochen auf die therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 500 mg erhöht werden sollte. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis in Schritten von zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis beträgt zweimal täglich 1500 mg.

Zusatzbehandlung bei Erwachsenen (≥18 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion").

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.
Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CL_{cr} in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140\text{-Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	***Kreatinin-Clearance (ml/min/ 1,73 m²)***	***Dosis und Einnahmehäufigkeit***
Normal	>80	500 bis 1500 mg zweimal täglich
Leicht	50 – 79	500 bis 1000 mg zweimal täglich
Mäßig	30 – 49	250 bis 750 mg zweimal täglich

Schwer	<30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (1)	-	500 bis 1000 mg einmal täglich (2)
(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.		
(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.		

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CL_{cr} in ml/min/1,73 m^2 kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Gruppe	***Kreatinin-Clearance (ml/min/ 1,73m²)***	***Dosis und Einnahmehäufigkeit*** (1)	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	***Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht***
Normal	>80	7 bis 21 mg/kg zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg zweimal täglich
Leicht	50 – 79	7 bis 14 mg/kg zweimal täglich	10 bis 20 mg/ kg zweimal täglich
Mäßig	30 – 49	3,5 bis 10,5 mg/kg zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg zweimal täglich
Schwer	<30	3,5 bis 7 mg/kg zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg zweimal täglich
Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium		7 bis 14 mg/kg einmal täglich(2) (4)	10 bis 20 mg/kg einmal täglich(3) (5)

(1) Eine Lösung zum Einnehmen sollte für Dosierungen unter 250 mg und für Patienten, die nicht schlucken können, gewählt werden
(2) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg empfohlen.
(3) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg empfohlen.
(4) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg empfohlen.
(5) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance <60 ml/min/1,73 m^2 beträgt.

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Tablette ist nicht geeignet für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren. Für diese Population ist die Lösung zum Einnehmen die bevorzugte Darreichungsform. Außerdem sind die verfügbaren Arzneimittelstärken nicht geeignet für die initiale Behandlung von Kindern unter 25 kg, für Patienten, die Tabletten nicht schlucken können und für die Anwendung von Dosen unter 250 mg. In allen oben genannten Fällen sollte eine Lösung zum Einnehmen angewandt werden.

Monotherapie

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam Krka als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Hierzu liegen keine Studien vor.

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg

Für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren ist die Lösung zum Einnehmen die

bevorzugte Darreichungsform.
Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich.
Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten 10 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen nicht überschreiten. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden.
Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist dieselbe wie für Erwachsene.

Dosisempfehlungen für Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder und Jugendliche

Gewicht	***Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich***	***Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich***
6 kg (1)	60 mg zweimal täglich	180 mg zweimal täglich
10 kg (1)	100 mg zweimal täglich	300 mg zweimal täglich
15 kg (1)	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg (1)	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg (2)	500 mg zweimal täglich	1500 mg zweimal täglich

(1) Bei Kindern bis 25 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Oraler Lösung zum Einnehmen begonnen werden.
(2) Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht der bei Erwachsenen.

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten
Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.
Art der Anwendung
Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Beendigung der Behandlung
Falls Levetiracetam Krka abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Suizid
Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.
Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Kinder und Jugendliche
Die Filmtabletten sind für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren nicht geeignet.
Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam wurde an Säuglingen unter 1 Jahr mit Epilepsie nicht ausreichend untersucht. Es wurden nur 35 Säuglinge unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen in klinischen Studien untersucht. Davon waren 13 Säuglinge <6 Monate alt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.
Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.
Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20% erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Arzneimittel, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Antazida

Zum Einfluss von Antazida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral eingenommenem Levetiracetam durch die gleichzeitige Verabreichung des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.
Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten, die nach der Markteinführung, aus mehreren prospektiven Schwangerschaftsregistern erhoben wurden, dokumentieren den Ausgang der Schwangerschaften von über 1000 Frauen, die Levetiracetam als Monotherapie im ersten Trimester erhalten haben. Insgesamt weisen diese Daten nicht auf ein wesentlich erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Missbildungen hin. Dennoch kann ein teratogenes Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit mehreren Antiepileptika ist mit einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen verbunden als bei der Monotherapie. Daher sollte die Monotherapie erwogen werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Die Anwendung von Levetiracetam während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist klinisch erforderlich.
Wie auch bei der Anwendung von anderen Antiepileptika, können physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60% der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sicher gestellt sein. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führen, was gesundheitsgefährdende Auswirkungen auf die Mutter und den Fötus haben kann.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das unten aufgeführte Nebenwirkungsprofil beruht auf der Analyse gepoolter placebo-kontrollierter klinischer Studien, die alle Anwendungsgebiete und 3416 Patienten umfassten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten werden ergänzt durch entsprechende offene Fortführungsstudien mit Levetiracetam sowie Erfahrungen nach Markteinführung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das Sicherheitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen über alle Altersklassen (Erwachsene und Kinder und Jugendliche) und alle zugelassenen Epilepsie-Indikationen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge > 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig: (≥1/10); häufig: (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich: (≥1/1.000 bis <1/100); selten: (≥1/10.000 bis<1/1.000); sehr selten: (<1/10.000).

MedDRA SOC	***Häufigkeitskategorie***			
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis			Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie Neutropenie Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Gewichtsverlust Gewichtszunahme	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Feindseligkeit/ Aggression Insomnie Nervosität/ Reizbarkeit	Suizideversuch suizidale Gedankenpsychotische Störungen abnormes Verhalten Halluzination Angst, Konfusion Panikattacke emotionale Labilität/Stimmungs-schwankungen Agitiertheit	Suizid Persönlichkeitsstörungen abnormes Denken
Erkrankungen des	Somnolenz	Konvulsion	Amnesie	Choreoathetose

Nervensystems	Kopfschmerzen	Gleichgewichts-störungen Schwindel Lethargie Tremor	Beeinträchtigung des Gedächtnisses abnorme Koordination/Ataxie Parästhesie Aufmerksamkeits-störungen	Dyskinesie Hyperkinesie
Augenerkrankungen			Diplopie, verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominal-schmerzen Diarrhoe Dyspepsie Erbrechen Nausea		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			abnormer Leberfunktionstest	Leberversagen Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag	Haarausfall Ekzem Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie/ Müdigkeit		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzungen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramat verabreicht wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Knochenmarksdepression wurde bei einigen Fällen mit Pancytopenie festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In placebo-kontrollierten Studien und offenen Fortführungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig (60) dieser Patienten wurden in placebo-kontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebo-kontrollierten Studien und offenen Fortführungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4-16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebo-kontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In beiden pädiatrischen Altersklassen werden die Daten durch Erfahrungen mit der Anwendung von Levetiracetam nach Markteinführung ergänzt.

Das Sicherheitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen über alle Altersklassen und alle zugelassenen Epilepsie-Indikationen ähnlich. Die Ergebnisse zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten aus placebo-kontrollierten Studien stimmten bis auf verhaltensbezogene und psychiatrische Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen auftraten, mit dem Sicherheitsprofil von Levetiracetam bei Erwachsenen überein. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren wurde häufiger über Erbrechen (sehr häufig, 11,2%), Agitation (häufig, 3,4%),

Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1%), Affektlabilität (häufig, 1,7%), Aggression (häufig, 8,2%), abnormes Verhalten (häufig, 5,6%) und Lethargie (häufig, 3,9%) berichtet als in anderen Altersklassen oder im gesamten Sicherheitsprofil. Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7%) und abnorme Koordination (häufig, 3,3%) wurde häufiger in Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren häufiger berichtet als in anderen Altersklassen oder im gesamten Sicherheitsprofil.
In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit" prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat.
Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score" in der „per-protocol" Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Levetiracetam wurde Somnolenz, Agitation, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60% und für den primären Metaboliten 74%.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika.
ATC-Code: N03AX14.
Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des α-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. In vitro und in vivo Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.
In vitro Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+}-Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+}-Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und ß-Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in in vitro Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv. Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie:

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1000 mg, 2000 mg oder 3000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50% oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7% bei Patienten mit 1000 mg, 31,6% bei Patienten mit 2000 mg bzw. 41,3% bei Patienten mit 3000 mg Levetiracetam und 12,6% bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/ kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen). Bei 44,6% der mit Levetiracetam und 19,6% der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50% oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4% der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2% für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die gesamte Tagesdosis wurde b.i.d verabreicht.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Responder-Rate (der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50% hatten), diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6% der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6% der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6% der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8% der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 - 1200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1000 - 3000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0% der mit Levetiracetam und 72,8% der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2% (95% KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6% der mit Levetiracetam bzw. 58,5% der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie:

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit

einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.
In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3000 mg/ Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3% der mit Levetiracetam und 23,3% der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50% reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6% der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0% der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.
Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie:
Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.
Bei 72,2% der mit Levetiracetam und 45,2% der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50% oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4% der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5% der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.
Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.
Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).
Erwachsene und Jugendliche
Resorption
Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%.
Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.
Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1000 mg zweimal täglich.
Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.
Verteilung
Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.
Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (<10%).
Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.
Biotransformation
Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24% der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P_{450}-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.
Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6% der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9% der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6% der Dosis.
Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde in vivo eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.
In vitro hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P450-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die

Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die in vitro-Glucuronidierung von Valproinsäure.
In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die in vitro-Daten und die in vivo-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass in vivo keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Levetiracetam und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.
Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95% der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93% der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3% der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.
Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66% bzw. 24% der verabreichten Dosis.
Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40% (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Levetiracetam Krka entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).
Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.
Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51% der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50% herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30% höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.
Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/ Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.
In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte

ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.
In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.
Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.
Bei einer Dosis von bis zu 1800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m^2) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.
Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1200 und 3600 mg/kg/ Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3600 mg/ kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3600 mg/kg /Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m^2) und für die Feten bei 1200 mg/ kg/Tag.
Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1200 und 1800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/ kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m^2).
Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei ≥1800 mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m^2).
Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1800 mg/ kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD aus Basis von mg/m^2).

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Es ist unwahrscheinlich, dass aus der Anwendung von Levetiracetam gemäß der Produktinformation ein untragbarer Einfluss auf die Umwelt resultiert (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Copovidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Levetiracetam Krka 1000 mg Filmtabletten sind in PVC/PVDC-Aluminium Blister in Faltschachteln

mit 10, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. Zulassungsnummer

1–30534

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Juli 2011

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.