

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam axcount 250 mg Filmtabletten
Levetiracetam axcount 500 mg Filmtabletten
Levetiracetam axcount 750 mg Filmtabletten
Levetiracetam axcount 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levetiracetam axcount 250 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam

Levetiracetam axcount 500 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam

Levetiracetam axcount 750 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,168 mg Farbstoff E110 (Gelborange S)

Levetiracetam axcount 1000 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten (Tabletten)

Levetiracetam axcount 250 mg Filmtabletten:
Blau gefärbte längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, mit eingepprägtem 'H' auf der einen und '87' auf der anderen Seite. Die Tablettenabmessungen sind 14,2 mm x 6,2 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Levetiracetam axcount 500 mg Filmtabletten:
Gelb gefärbte längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, mit eingepprägtem 'H' auf der einen und '88' auf der anderen Seite. Die Tablettenabmessungen sind 18,5 mm x 7,5 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levetiracetam axcount 750 mg Filmtabletten:
Orange gefärbte längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, mit eingepprägtem 'H' auf der einen und '90' auf der anderen Seite. Die Tablettenabmessungen sind 18,9 mm x 9,6 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Levetiracetam axcount 1000 mg Filmtabletten:

Weiß gefärbte längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, mit eingepprägtem 'H' auf der einen und '91' auf der anderen Seite. Die Tablettenabmessungen sind 21,4 mm x 10,2 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levetiracetam ist als Monotherapie bei der Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Levetiracetam ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- bei der Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung von an Epilepsie erkrankten Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab dem Alter von 1 Monat.
- bei der Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- bei der Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Partielle Anfälle

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

Alle Indikationen

Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 250 mg zweimal täglich und sollte nach zwei Wochen auf eine therapeutische Initialdosis von 500 mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, weiter um zweimal täglich 250 mg alle zwei Wochen erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt 1500 mg zweimal täglich.

Zusatzbehandlung bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Tag der Behandlung begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis auf bis zu 1500 mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosis kann alle zwei bis vier Wochen um 250mg oder 500 mg zweimal täglich erhöht oder verringert werden.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat

Der Arzt sollte die, entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt Kinder und Jugendliche zu beachten.

Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies 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).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Eine Anpassung der Dosis wird bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe "Eingeschränkter Nierenfunktion" weiter unten) empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Tagesdosis muss entsprechend der Nierenfunktion individuell angepasst werden.

Für erwachsene Patienten beachten Sie bitte die folgende Tabelle und passen Sie die Dosis wie angegeben an. Zur Verwendung dieser Tabelle für die Anpassung der Dosis ist eine Schätzung der Kreatinin-Clearance (CL_{Kr}) in ml/min des Patienten erforderlich. Die CL_{Kr} in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) abgeschätzt werden, gemäß folgender Formel für Erwachsene und Jugendliche mit einem Gewicht von 50 kg oder mehr:

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

Dann wird CL_{Kr} für die Körperoberfläche (KO) wie folgt angepasst:

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

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

Gruppe	Kreatinin-Clearance (CL _{Kr}) in ml/min/1,73m ²	Dosis und Häufigkeit
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
Dialysepatienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium ⁽¹⁾	-	500 bis 1000 mg einmal täglich ⁽²⁾

⁽¹⁾ Eine Initialdosis von 750 mg wird am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam empfohlen.

⁽²⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Für Kinder 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 mit erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CL_{Kr} in ml/min/1,73 m² kann bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) anhand der folgenden Formel (Schwartz Formel) bestimmt werden:

$$CL_{Kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Höhe (cm)} \times ks}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 bei bis zu 1 Jahr alten Säuglingen; ks = 0,55 bei Kindern von weniger als 13 Jahren und bei weiblichen Jugendlichen; ks = 0,7 bei männlichen Jugendlichen

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

Gruppe	Kreatinin-Clearance	Dosis und Häufigkeit ⁽¹⁾
--------	---------------------	-------------------------------------

	(ml/min/1,73 m ²)	Säuglinge von 1 Monat bis 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	> 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepatienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich ^{(2) (4)}	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierungsempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Levetiracetam Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

⁽²⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

⁽³⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen

⁽⁴⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

⁽⁵⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung benötigt. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung 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 m² beträgt.

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Stärke je nach Alter, Gewicht und Dosis verschreiben.

Die Tablettenformulierung ist nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Eine Levetiracetam-Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für diese Patientengruppe. Darüber hinaus sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Erstbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten schlucken können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In allen diesen Fällen sollte eine Levetiracetam-Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Monotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie

Siehe obiger Abschnitt für Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht

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

Levetiracetam-Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für die Verwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren.

Bei Kindern ab 6 Jahren, sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierungsempfehlung nicht durch die Einnahme von Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Levetiracetam-Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksamste Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

Siehe obiger Abschnitt für Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht für alle Indikationen

Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis weniger als 6 Monate

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten müssen oral eingenommen und mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit geschluckt werden und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. Die tägliche Dosis wird in zwei gleich großen Dosen verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Verabreichung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erforderlich machen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird eine Beurteilung der Nierenfunktion empfohlen, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrende Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Selbstmord

Bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, ist über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten berichtet worden. Eine Meta-Analyse von randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Antiepileptika hat ein geringfügig erhöhtes Risiko von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht werden, und eine geeignete Behandlung sollte

erwogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten auftreten.

Abnormale und aggressive Verhaltensweisen

Levetiracetam kann psychotische Symptome und Verhaltensstörungen wie Gereiztheit und Aggressivität verursachen. Mit Levetiracetam behandelte Patienten sollten auf Anzeichen von psychiatrischen Auffälligkeiten, die auf gravierende Stimmungs- und/oder Persönlichkeitsveränderungen hinweisen, überwacht werden. Bei Beobachtung derartiger Veränderungen sollte eine Anpassung oder allmähliche Einstellung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Erwägung von Behandlungseinstellung bitte Abschnitt 4.2. beachten.

Verschlimmerung der Krampfanfälle

Wie auch andere Arten von anti-epileptischen Arzneien, kann Levetiracetam in seltenen Fällen die Anfallshäufigkeit oder -stärke verschlimmern. Von diesem paradoxen Effekt wurde hauptsächlich innerhalb des ersten Monats nach Behandlungsbeginn mit oder nach Erhöhung der Dosis von Levetiracetam berichtet und er verschwand nach Absetzen oder Dosisverminderung der Arznei. Patienten sollte geraten werden, bei Verschlechterung der Epilepsie sofort einen Arzt zu verständigen.

Elektrokardiogramm QT-Intervallverlängerung

Seltene Fälle von EKG-QT-Intervallverlängerung wurden in der Anwendungsüberwachung beobachtet. Levetiracetam sollte bei Patienten mit QTc-Intervallverlängerung, bei Patienten, die gleichzeitig mit den QTc-Intervall beeinflussenden Medikamenten behandelt werden, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Tabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Vorhandene Daten über Kinder lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Dennoch sind die langfristigen Auswirkungen bei Kindern hinsichtlich Lernen, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit unbekannt.

Wichtige Informationen zu den Inhaltsstoffen von Levetiracetam Tabletten

Levetiracetam 750 mg Filmtabletten enthalten den Farbstoff E110

(Sonnenunterganggelb), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium

Levetiracetam-Tabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiepileptika

Daten aus an Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien, die vor der Markteinführung durchgeführt wurden, zeigen, dass Levetiracetam keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) hatte und dass diese Antiepileptika keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam ausübten. Ebenso wenig wie bei Erwachsenen gibt es auch bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam einnehmen, keinerlei Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam keinen Einfluss auf die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat hatte.

Allerdings deuteten Daten auf eine um 20 % höhere Clearance von Levetiracetam bei Kindern hin, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Probenecid

Es hat sich gezeigt, dass Probenecid (500 mg, viermal täglich), ein die renale tubuläre Sekretion hemmendes Mittel, die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam hemmt. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexat-Konzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

1000 mg Levetiracetam täglich hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel); endokrine Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert.

2000 mg Levetiracetam täglich hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Die gleichzeitige Verabreichung mit Digoxin, oralen Kontrazeptiva und Warfarin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Laxantien

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 nicht durch Nahrungsmittel beeinflusst, aber die Rate der Resorption wurde leicht reduziert.

Daten über die Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1800 Frauen, von denen mehr als 1500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Levetiracetam -Monotherapie in utero ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentrationen während der Schwangerschaft ist beobachtet worden. Diese Abnahme ist stärker ausgeprägt während des dritten Trimesters (bis zu 60 % des Ausgangswertes der Konzentration vor dem Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen.

Wenn allerdings eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich ist, sollten Nutzen/Risiko der Behandlung unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens abgewogen werden.

Fertilität

In Tierversuchen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Potenzielle Risiken für den Menschen sind nicht bekannt.

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

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosissteigerung, Somnolenz oder andere Symptome in Verbindung mit dem zentralen Nervensystem auftreten. Daher ist diesen Patienten Vorsicht empfohlen, wenn sie qualifizierte Aufgaben ausführen wie z. B. das Bedienen von Fahrzeugen oder Maschinen. Patienten wird empfohlen, kein Fahrzeug oder Maschinen zu bedienen, bis festgestellt wird, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das unten dargestellte Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse von gepoolten Placebo-kontrollierten klinischen Studien, in denen alle Indikationen untersucht und insgesamt 3416 Patienten mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten werden ergänzt durch die Anwendung von Levetiracetam in den entsprechenden offenen Verlängerungsstudien und den Erfahrungen nach der Markteinführung. Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene, Kinder und Jugendliche) und den zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge > 1 Monat) sowie die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Organklassen (System Organ Class – SOC) und nach Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); Sehr selten ($< 1/10000$).

MedDRA Systemorgankla sse	Häufigkeitskategorie			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre	Nasopharyn			Infektion

Erkrankungen	gitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Feindseligkeit/ Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität/ Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzinationen, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität/ Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Gedächtnisstörungen, Koordinationsstörungen/ Ataxie, Parästhesien, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Krampfanfälle verschlimmert
Augenerkrankungen			Diplopie, verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel		
Herzerkrankungen				Elektrokardiogramm QT-

				Intervallverlängerung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie/Müdigkeit		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte			Verletzung	

Komplikationen				
----------------	--	--	--	--

* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramate verabreicht wird.

Bei mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen von Panzytopenie wurde eine Knochenmarkdepression festgestellt.

Fälle von Enzephalopathie traten normalerweise zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

In plazebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden insgesamt 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in plazebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In plazebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden insgesamt 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt; 233 dieser Patienten wurden in plazebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischen Altersgruppen werden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam nach der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und den zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. In den plazebokontrollierten klinischen Studien stimmten die Ergebnisse der pädiatrischen Patienten mit dem Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam bei Erwachsenen überein, außer bei den das Verhalten und die Psyche betreffenden Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren war das Auftreten von Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %), und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger zu verzeichnen als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil. Bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr

häufig, 11,7 %) und Koordinationsprobleme (häufig, 3,3 %) häufiger auf als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil.

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurden die kognitiven und neuropsychologischen Nebenwirkungen von Levetiracetam bei Kindern von 4 bis 16 Jahren mit partiellen Anfällen untersucht. Es wurde festgestellt, dass Levetiracetam nicht anders (nicht unterlegen) als das Placebo im Hinblick auf die Veränderung zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“-Patientenpopulation war. Die Ergebnisse im Zusammenhang mit Verhalten und Gefühlslage, die unter standardisierten Bedingungen mit einer validierten Messskala (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist) gemessen wurde, deuteten auf eine Verschlechterung bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten im Hinblick auf aggressives Verhalten hin. Patienten, die Levetiracetam in einer offenen Langzeit-Folgestudie einnahmen, zeigten allerdings im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage, wobei insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten nicht schlechter waren als die Ausgangswerte.

Levetiracetam axcount 750 mg Filmtabletten enthalten E110 (Gelborange S). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Schläfrigkeit, Unruhe, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma wurden bei Levetiracetam-Überdosierungen beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für Levetiracetam. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Dialysator-Extraktions-Effizienz ist 60 % für Levetiracetam und 74 % für den primären Metaboliten.

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-pyrrolidinacetamids) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *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 intraneuronale Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem es teilweise N-Typ- Ca^{2+} -Ströme hemmt und die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern reduziert. Darüber hinaus kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Außerdem hat Levetiracetam in *in vitro* Studien gezeigt, dass es an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Diese Bindungsstelle ist das synaptische Vesikelprotein 2A, das vermutlich an der Vesikelfusion und Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen eine Rangfolge der Affinität für die Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A auf, was mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes bei dem audiogenen Epilepsie-Modell bei Mäusen korreliert. Dieser Befund legt nahe, 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 antikonvulsiven Schutz vor partiellen und primär generalisierten Anfällen und hat dabei keine prokonvulsive Wirkung. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Beim Menschen hat eine Aktivität sowohl bei partiellen als auch generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung/photoparoxysmale Response) das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Begleittherapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei an Epilepsie erkrankten Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab dem Alter von 1 Monat

Bei Erwachsenen ist die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit jeweils in 2 Einzeldosen aufgeteilten Dosen von 1000 mg, 2000 mg oder 3000 mg/Tag über eine Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen worden. In einer gepoolten Analyse wurde der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduzierung der fokalen Anfallsfrequenz von 50 % oder mehr gegenüber dem Ausgangswert pro Woche bei stabiler Dosis (12/14 Wochen) erlebten, von 27,7 %, 31,6 % und 41,3 % bei Patienten erreicht, die jeweils 1000, 2000 oder 3000 mg Levetiracetam einnahmen, und von 12,6 % der Placebo-Patienten.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 4 bis 16 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen festgestellt. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (mit täglich zweimaliger Gabe).

44,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten unter Placebo erlebten eine Reduzierung der fokalen Anfallsfrequenz um 50 % oder mehr pro Woche gegenüber dem Ausgangswert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten mindestens 6 Monate lang anfallsfrei und 7,2 % waren mindestens 1 Jahr lang anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 Monat bis weniger als 4 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen festgestellt. In dieser Studie erhielten die Patienten eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg als Lösung zum Einnehmen, basierend auf dem Titrationsschema ihres Alters. In dieser Studie wurde eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis weniger als 6 Monate bis 40 mg/kg/Tag sowie eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Monaten bis weniger als 4 Jahre bis 50 mg/kg/Tag titriert wurde, verwendet. Die gesamte Tagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Messung der Wirksamkeit war die Ansprechrate (Prozent der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert in der durchschnittlichen täglichen fokalen Anfallsfrequenz), die durch einen verblindeten zentralen Leser mit einem 48-Stunden-Video-EEG untersucht wurde. Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf 109 Patienten, bei denen mindestens ein 24 Stunden Video-EEG sowohl während der Zeit des Ausgangswertes als auch bei Kontrollmessungen gemacht wurde. Bei 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und bei 19,6 % der Patienten unter Placebo wurde ein Ansprechen beobachtet. Die Ergebnisse sind innerhalb der Altersgruppe konsistent. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 8,6 % der Patienten mindestens 6 Monate lang anfallsfrei, und 7,8 % waren mindestens 1 Jahr lang anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen plazebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

Monotherapie in der Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen in Form eines Nicht-Unterlegenheits-Vergleichs gegenüber kontrolliert freigesetztem (CR) Carbamazepin bei 576 Patienten im Alter von 16 Jahren oder älter mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie festgestellt. Die Patienten litten entweder unter nicht-provozierten partiellen Anfällen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Den Patienten wurde randomisiert 400 - 1200 mg Carbamazepin CR/Tag oder 1000-3000 mg

Levetiracetam/Tag verabreicht, die Behandlung dauerte je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Eine sechsmonatige Anfallsfreiheit wurde bei 73,0 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und bei 72,8 % der mit Carbamazepin-CR behandelten Patienten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2).

Mehr als die Hälfte der Patienten blieb 12 Monate lang anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer die klinische Praxis widerspiegelnden Studie konnte auf das gleichzeitig verabreichte Antiepileptikum bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf die Begleittherapie mit Levetiracetam ansprach (36 von 69 erwachsenen Patienten), verzichtet werden.

Begleittherapie zur Behandlung von myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie von 16 Wochen Dauer bei Patienten ab 12 Jahren und älter mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen bei verschiedenen Syndromen festgestellt. Die Mehrzahl der Patienten litt unter Juveniler Myoklonischer Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3000 mg/Tag und wurde in 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Bei 58,3 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 23,3 % der Patienten unter Placebo wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten mindestens 6 Monate lang frei von myoklonischen Anfällen, und 21,0 % waren mindestens 1 Jahr lang frei von myoklonischen Anfällen.

Begleittherapie zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie festgestellt, an der Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen mit verschiedenen Syndromen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absence-Epilepsie, Absence-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) teilnahmen. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3000 mg/Tag bzw. 60 mg/kg/Tag für Kinder, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde.

72,2 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 45,2 % der Patienten unter Placebo erlebten eine Reduktion der Häufigkeit der PGTC-Anfälle um 50 % oder mehr pro Woche. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten mindestens 6 Monate lang

frei von tonisch-klonischen Anfällen und 31,5 % waren mindestens 1 Jahr lang frei von tonisch-klonischen Anfällen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Verbindung. Das pharmakokinetische Profil ist linear mit geringer intra- und interindividueller Variabilität. Es gibt keine Änderung der Clearance nach wiederholter Verabreichung.

Es gibt keinen Hinweis auf relevante Geschlechts-, Rassen- oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil ist bei gesunden Freiwilligen und Patienten mit Epilepsie vergleichbar.

Aufgrund seiner vollständigen und linearen Absorption können die Plasmaspiegel einer oralen Dosis von Levetiracetam als mg/kg Körpergewicht vorhergesagt werden. Deshalb ist es nicht nötig, die Plasmaspiegel bei der Einnahme von Levetiracetam zu überwachen.

Eine signifikante Korrelation zwischen Speichel- und Plasma-Konzentrationen ist bei Erwachsenen und Kindern gezeigt worden (das Verhältnis der Speichel-/Plasma-Konzentrationen lag zwischen 1 bis 1,7 bei der oralen Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

Erwachsene und Jugendliche

Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe schnell absorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) werden nach 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Steady-State wird nach zwei Tagen mit einer zweimal täglichen Gabe erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) sind in der Regel 31 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1000 mg Dosis bzw. 43 µg/ml nach einer zweimal täglich wiederholten Dosis von 1000 mg.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Es liegen keine Daten bezüglich der Verteilung im menschlichen Gewebe 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 ähnlich dem der gesamten Wassermenge des Körpers.

Biotransformation

Levetiracetam wird beim Menschen nicht extensiv metabolisiert. Der wichtigste Stoffwechselweg (24 % der Dosis) ist eine enzymatische Hydrolyse der Acetamid-Gruppe. Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P₄₅₀-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe konnte in einer Vielzahl von Geweben, einschließlich Blutzellen, gemessen werden. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Zwei kleinere Metaboliten wurden ebenfalls identifiziert. Der eine entstand durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis) und der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Andere nicht identifizierte Anteile machten lediglich 0,6 % der Dosis aus.

Eine Umwandlung der Enantiomere ineinander wurde *in vivo* weder für Levetiracetam noch seinen primären Metaboliten nachgewiesen.

In vitro zeigte es sich, dass Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit die wesentlichen Cytochrom-P₄₅₀-Isoformen der menschlichen Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2), die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) und die Epoxidhydroxylase-Aktivität nicht hemmte. Darüber hinaus beeinträchtigt Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

Bei humanen Hepatozyten in Kultur hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten zu Wechselwirkungen von oralen Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass keine signifikante Enzyminduktion *in vivo* zu erwarten ist. Daher ist eine Wechselwirkung von Levetiracetam mit anderen Stoffen oder umgekehrt eher unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen betrug 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis, Art der Verabreichung oder wiederholte Anwendung verändert. Die mittlere Gesamtclearance betrug 0,96 ml/min/kg.

Der Hauptausscheidungsweg verlief über den Urin und betrug im Mittel 95 % der Dosis (ca. 93 % der Dosis waren innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Nur 0,3 % der Dosis wurden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte Ausscheidung von Levetiracetam und seinen primären Metaboliten im Harn betrug 66 % bzw. 24 % der Dosis während der ersten 48 Stunden.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg, was darauf hinweist, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird und dass der primäre Metabolit auch durch aktive tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtrationsrate ausgeschieden wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Halbwertszeit um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden) erhöht. Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Population (siehe Abschnitt 4.2) zusammen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die ersichtliche Gesamtkörperclearance sowohl von Levetiracetam als auch von seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Levetiracetam bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz basierend auf der Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei erwachsenen Patienten mit anurischer Nierenerkrankung im Endstadium lag die Halbwertszeit bei ca. 25 bzw. 3,1 Stunden während interdialytischen bzw. intradialytischen Perioden.

Die fraktionierte Entfernung von Levetiracetam betrug 51 % während einer typischen 4-stündigen Dialyse.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion gab es keine relevante Veränderung der Clearance von Levetiracetam. Bei den meisten Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion war die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % aufgrund einer gleichzeitig eingeschränkten Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) reduziert.

Kinder und Jugendliche

Kinder (4 bis 12 Jahre)

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) war die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die ersichtliche Gesamtkörperclearance lag um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wurde zwischen 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Einnahme beobachtet. Lineare und dosisproportionale Anstiege wurden im Hinblick auf maximale Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve beobachtet. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die ersichtliche Clearance betrug 1,1 ml/min/kg.

Säuglinge und Kinder (1 Monat bis 4 Jahre)

Nach Verabreichung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell absorbiert, und maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Einnahme beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse zeigten, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei

Erwachsenen (7,2 h) war und die ersichtliche Körperclearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) verlief.

In einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse, die bei Patienten von 1 Monat bis 16 Jahren durchgeführt wurde, korrelierte das Körpergewicht deutlich mit der ersichtlichen Clearance (die Clearance stieg in Verbindung mit einer Zunahme des Körpergewichts an) und dem ersichtlichen Verteilungsvolumen. Auch das Alter hatte einen Einfluss auf beide Parameter. Diese Auswirkungen waren bei den Säuglingen ausgeprägt und legten sich mit zunehmendem Alter, so dass sie im Alter von etwa 4 Jahren kaum mehr nachweisbar waren.

In beiden populationspharmakokinetischen Analysen stieg die scheinbare Clearance von Levetiracetam um etwa 20 % an, wenn es gemeinsam mit einem enzyminduzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, deuten die präklinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Unerwünschte Wirkungen, die nicht in klinischen Studien, aber bei Ratten und in einem geringeren Ausmaß auch bei Mäusen zu beobachten waren, nachdem diese einer der menschlichen Exposition ähnlichen ausgesetzt worden waren und die möglicherweise für den klinischen Einsatz relevant sind, waren Veränderungen der Leberwerte, die auf eine adaptive Reaktion wie Gewichtszunahme und zentrilobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma hinweisen.

Bei einer Dosis von bis zu 1800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m²) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei Studien zur embryofetalen Entwicklung (EFD) wurden an Ratten mit 400, 1200 und 3600 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei 3600 mg/kg/Tag ergab sich in nur einer der 2 EFD-Studien ein leichter Rückgang des fetalen Gewichts, verbunden mit einem geringfügigen Anstieg von Skelettveränderungen/geringfügigen Anomalien. Es gab keinerlei Auswirkungen auf die Embryomortalität und keine erhöhte Inzidenz von Missbildungen.

Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) war 3600 mg/kg/Tag bei trächtigen weiblichen Ratten (12-fache MRHD auf Basis von mg/m²) und 1200 mg/kg/Tag bei Föten.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden an Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1200 und 1800 mg/kg/Tag durchgeführt.

Die Dosis von 1800 mg/kg/Tag führte zu einer ausgeprägten maternalen Toxizität und einer Abnahme des fetalen Gewichts, verbunden mit einer erhöhten Inzidenz von Feten mit Herz-

Kreislauf/Skelettanomalien. Der NOAEL lag bei <200 mg/kg/Tag für die Weibchen und 200 mg/kg/Tag für die Föten (entspricht MRHD auf Basis von mg/m²).

Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde an Ratten mit Levetiracetam-Dosen von 70, 350 und 1800 mg/kg/Tag durchgeführt.

Der NOAEL lag bei 1800 mg/kg/Tag für die F0 Weibchen und für das Überleben, Wachstum und die Entwicklung der F1-Nachkommen bis zur Entwöhnung (6-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien an Ratten und Hunden zeigten keine negativen Auswirkungen an einem der Standard-Entwicklungs- oder Reifungs-Endpunkte bei Dosierungen bis zu 1800 mg/kg/Tag (6- bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m²).

6.0 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Maisstärke

Croscarmellose-Natrium

Povidon (Kollidon 30)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Levetiracetam axcount 250 mg Filmdoubletten:

Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

Levetiracetam axcount 500 mg Filmdoubletten:

Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum und gelbes Eisenoxid (E172).

Levetiracetam axcount 750 mg Filmdoubletten:

Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Gelborange S Aluminiumsalz (E110) und rotes Eisenoxid (E172).

Levetiracetam axcount 1000 mg Filmdoubletten:

Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350 und Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium und PVC / PVDC-Aluminium Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 oder 200 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36 d
D-61381 Friedrichsdorf

Telefon: 06172-17940-00
Telefax: 06172-17940-40

E-Mail: service@axcount.de
www.axcount.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Levetiracetam 250 mg Filmtabletten:	83963.00.00
Levetiracetam 500 mg Filmtabletten:	83964.00.00
Levetiracetam 750 mg Filmtabletten:	83965.00.00
Levetiracetam 1000 mg Filmtabletten:	83966.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2021