1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levetiracetam Glenmark 250 mg Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 500 mg Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 750 mg Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levetiracetam Glenmark 250 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

Levetiracetam Glenmark 500 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

Levetiracetam Glenmark 750 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 0,36 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110).

Levetiracetam Glenmark 1000 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Levetiracetam Glenmark 250 mg Filmtabletten
Blaue, ovale Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Größe 12,9 x 6,1 mm.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Levetiracetam Glenmark 500 mg Filmtabletten
Gelbe, ovale Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Größe 16,5 x 7,7 mm.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Levetiracetam Glenmark 750 mg Filmtabletten
Orangefarbene, ovale Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Größe 18,8 x 8,9 mm.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Levetiracetam Glenmark 1000 mg Filmtabletten
Weiße, ovale Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Größe 19,2 x 10,2 mm.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Levetiracetam Glenmark ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre 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 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

Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (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. 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 bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen 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 (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 (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr 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:

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

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

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

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 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50 - 79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30 - 49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten (1)	-	500 bis 1 000 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 CLcr in ml/min/1,73 m² kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

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/1,73 m²)	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
Dialysepflichtige Patienten	-	7 bis 14 mg/kg einmal täglich (2) (4)	10 bis 20 mg/kg einmal täglich (3) (5)

(1) Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung 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 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 Nieren-insuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 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 Arzneimittel-stärke verordnen.

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Levetiracetam Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für diese Patientengruppe. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Levetiracetam Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Monotherapie
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch 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 im Alter 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 Säuglinge und Kinder 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 Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Levetiracetam Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame 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 unter 6 Monaten
Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

Art der Anwendung
Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. 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

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosis-anpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, 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, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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 Suizid-gedanken 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 Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Anormales und aggressives Verhalten
Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

Verschlechterung von Anfällen
Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren. Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

Kinder und Jugendliche
Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern nicht bekannt.

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

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 angewendetem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendetem 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.

Methotrexat
Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration 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
Eine tägliche Dosis von 1 000 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 2 000 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.

Laxanzien
Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral angewendetem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme 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

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 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung von Kindern, die einer Levetiracetam-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Daten aus zwei populationsbasierten Beobachtungs-Registerstudien, die an überwiegend dem gleichen Datensatz aus den nordischen Ländern durchgeführt wurden und mehr als 1 000 Kinder umfassten, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und vor der Geburt einer Levetiracetam-Monotherapie ausgesetzt waren, weisen nicht darauf hin, dass diese Kinder im Vergleich zu Kindern, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden und *in utero* keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen oder intellektuelle Behinderung haben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit bei Kindern in der Levetiracetam-Gruppe war kürzer als bei der Gruppe der Kinder ohne Exposition gegenüber einem Antiepileptikum (z. B. 4,4 Jahre versus 6,8 Jahre in einer der Studien).

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-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 sichergestellt sein.

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

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 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 von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebo-kontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3 416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre 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) und Sehr selten (< 1/10 000).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeitsangaben				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Naso-pharyngitis			Infektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)***, Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Feindseligkeit/ Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität/ Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität/ Stimmungs-schwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeits-störungen, anormales Denken, Delirium	Zwangs-störung**
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopf-schmerzen	Konvulsion, Gleichgewichts-störungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinations-störungen/Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeits-störungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
Augenerkrankungen			Diplopie, verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Drehschwindel			
Herzerkrankungen				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums		Husten			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominal-schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
Leber- und Gallen-erkrankungen			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				akute Nieren-schädigung	

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeitsangaben				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatin-phosphokinase im Blut*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie/Müdigkeit			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzung		

* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht-japanischen Patienten.
** Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.
*** Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen
Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen (auch bekannt als Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, DRESS) wurden bei mit Levetiracetam behandelten Patienten selten berichtet. Klinische Manifestationen können sich 2 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung entwickeln. Diese Reaktionen sind in ihrer Ausprägung variabel, gehen aber typischerweise mit Fieber, Ausschlag, einem Gesichtsödem, Lymphadenopathien, hämatologischen Auffälligkeiten einher und können mit einer Beteiligung verschiedener Organsysteme, hauptsächlich der Leber, in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion soll Levetiracetam abgesetzt werden.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramat angewendet wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet. Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche
In placebo-kontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebo-kontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebo-kontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebo-kontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit 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 zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten 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 als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

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 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
Bei Überdosierung mit Levetiracetam wurde Somnolenz, Agitiertheit, 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. *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 β-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 sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie
Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 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 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten 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 alters-abhängigen 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 Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangs-wert 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. 35 Klein-kinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebo-kontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre 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 - 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 - 3 000 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 3 000 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 3 000 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 membran-gängige 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 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 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 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 P450-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, nichtidentifizierte 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 Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Art der Anwendung oder wiederholte Anwendung 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 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 Stunden 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 enzyminduzierenden 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 1 800 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, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD-Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 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 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m^2) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 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 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei ≥ 1 800 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 Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m^2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Crospovidon (Typ B)
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Levetiracetam Glenmark 250 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Levetiracetam Glenmark 500 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Levetiracetam Glenmark 750 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)
Eisen(III)-oxid (E172)

Levetiracetam Glenmark 1000 mg Filmtabletten
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium//PVC/PE/PVDC Blisterpackungen

Levetiracetam Glenmark 250 mg Filmtabletten
Faltschachteln zu 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 500 mg Filmtabletten
Faltschachteln zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 und 200 Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 750 mg Filmtabletten
Faltschachteln zu 20, 30, 50, 60, 80, 100 und 200 Filmtabletten

Levetiracetam Glenmark 1000 mg Filmtabletten
Faltschachteln zu 10, 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2201252.00.00
2201253.00.00
2201254.00.00
2201255.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2019

Datum der Verlängerung der Zulassung:
22. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig