

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro levetiracetam dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Akutní poškození ledvin

Po přezkoumání zprávy hodnotící farmakovigilanční signály (SSAR) držitel rozhodnutí o registraci (MAH) referenčního přípravku potvrdil možnou souvislost mezi levetiracetamem a akutním poškozením ledvin. Nežádoucí účinek „akutní poškození ledvin“ byl přidán do tabulky nežádoucích účinků do třídy orgánových systémů Poruchy ledvin a močových cest s frekvencí „vzácné“ a do informací o přípravku všech přípravků obsahujících levetiracetam bylo rovněž přidáno upozornění.

Rabdomyolýza/zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi

V souvislosti s užíváním levetiracetamu byly během sledovaného období nahlášeny čtyři (2 publikované) případy rabdomyolýzy s velmi sugestivní příčinnou souvislostí. Statistická analýza v EudraVigilance, založená na PRR (proportional reporting ratio), byla významná pro signál. Proto mají držitelé rozhodnutí o registraci přidat nežádoucí účinek „rabdomyolýza“ do třídy orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně s frekvencí „vzácné“, jako i upozornění v informacích o přípravku u všech přípravků obsahujících levetiracetam. Navíc má být vzhledem k souvislosti s rabdomyolýzou také přidán nežádoucí účinek „zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi“, a to do stejné třídy orgánových systémů s frekvencí „vzácné“.

Encefalopatie

Zpráva o bezpečnosti připravená držitelem rozhodnutí o registraci referenčního přípravku obsahuje několik případů s příčinnou souvislostí mezi levetiracetamem a encefalopatií. Statistická analýza disproportionality provedená držitelem referenčního přípravku v jeho vlastní databázi nasvědčovala bezpečnostnímu signálu pro souvislost „encefalopatie“ s levetiracetamem. Statistický signál byl také potvrzen v EudraVigilance, a to na základě PRR analýzy.

Na základě výše uvedeného je odůvodněné uvést v informacích o přípravku u všech přípravků obsahujících levetiracetam, že byly vzácně pozorovány případy „encefalopatie“.

Vzhledem k údajům uvedeným v hodnocených zprávách o bezpečnosti (PSUR), výbor PRAC považuje změny v informacích o přípravcích obsahujících levetiracetam za oprávněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levetiracetamu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících levetiracetam zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Souhrn údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.4

Varování o akutním poškození ledvin je třeba doplnit takto:

Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením funkce ledvin, ke kterému došlo v časovém rozmezí od několika dní do několika měsíců.

Varování o krevní dyskrázii je třeba doplnit takto:

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány:

- „**Rabdomyolýza**“ do třídy orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (frekvence: vzácné). Je navržena poznámka, zdůraznění, že prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.
- „**Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi**“ do třídy orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (frekvence: vzácné). Je navržena poznámka, zdůraznění, že prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.
- „**Akutní poškození ledvin**“ do třídy orgánových systémů Poruchy ledvin a močových cest s frekvencí „vzácné“.
- „**Encefalopatie**“ (není uvedeno jako neočekávaný nežádoucí účinek v tabulce nežádoucích účinků v bodě 4.8, ale jako poznámka pod tabulkou).

<u>MedDRA</u> <u>Třídy orgánových</u> <u>systémů</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání hepatitida
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				<u>akutní selhání ledvin</u>
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	<u>rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*</u>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

(pod tabulkou)

*** Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.**

Po podání levetiracetamu byly vzácně pozorovány případy encefalopatie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevily na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Příbalové informace (nový text **podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)**

Bod 4 příbalové informace je aktualizován přidáním nežádoucích účinků jako akutní poškození ledvin, encefalopatie, rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi. Navíc tento bod byl aktualizován podle posledních QRD šablon pro NÚ angioedém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), multifonní erytém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Bod 4: Možné nežádoucí účinky

Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:

- **slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce**
- **otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)**
- **příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])**
- **příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin**
- **kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (multiformní erytém)**
- **po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (Stevens-Johnsonův syndrom)**
- **závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza)**
- **příznaky závažných duševních změn nebo stavů, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruch paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).**

(...)

Vzácné: mohou postihnout 1 až 10 pacientů z 10 000

- (...)
- jaterní selhání, zánět jater
- **náhlé snížení funkce ledvin**
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (multiformní erytém), rozsáhlá vyrážka s puchýřky a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevens-Johnsonův syndrom) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30% povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza)
- **rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.**

rabdomyolýzy (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt

je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.