CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam Stada, 100 mg/mL, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu doustnego zawiera 100 mg lewetyracetamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każdy mL roztworu doustnego zawiera 2,5 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218), 300 mg maltitolu ciekłego (E965), 14,8 mg sodu oraz 0,0016 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.
Przezroczysty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levetiracetam Stada jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Levetiracetam Stada jest wskazany jako terapia wspomagająca:
- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką;
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną;
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Częściowe napady padaczkowe
Zalecane dawkowanie w monoterapii (w wieku od 16 lat) i terapii wspomagającej jest takie samo; przedstawiono je poniżej.

Wszystkie wskazania

Dorośli (w wieku ≥ 18 lat) i młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej
Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. Można jednak podać mniejszą dawkę początkową wynoszącą 250 mg dwa razy na dobę na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny redukcji częstości występowania napadów i potencjalnych działań niepożądanych. Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.
W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa

razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 250 mg lub 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg oraz dzieci od 1. miesiąca życia
Lekarz powinien przepisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną, wielkość opakowania i moc, w zależności od wieku, masy ciała i dawkowania. Patrz punkt Dzieci i młodzież, gdzie podano dostosowywanie dawki do masy ciała.

Zakończenie leczenia
Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zaleca się jego stopniowe odstawianie (np. dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg: zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni; niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg: zmniejszanie dawki nie powinno przekraczać 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): zmniejszanie dawki nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

Szczególne grupy pacjentów
Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
U osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz „Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek” poniżej).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek
Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CLkr) w mL/min. Klirens kreatyniny w mL/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), u dorosłych i młodzieży o masie ciała 50 kg i więcej, posługując się następującym wzorem:

$$\text{CLkr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 dla kobiet)}$$

Następnie należy określić CLkr dostosowany do powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) według poniższego wzoru:

$$\text{CLkr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLkr (mL/min)}}{\text{powierzchnia ciała (m}^2\text{)}} \times 1{,}73$$

Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów i młodzieży o masie ciała ponad 50 kg z zaburzoną czynnością nerek

Grupa	Klirens kreatyniny (mL/min/1,73 m^2)	Dawkowanie i częstość stosowania
Czynność prawidłowa	> 80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Łagodne zaburzenie czynności	50-79	500 do 1000 mg dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	250 do 750 mg dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	< 30	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie (1)	-	500 do 1000 mg raz na dobę (2)

(1) Pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 750 mg.
(2) Po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 250 do 500 mg.

U dzieci z zaburzoną czynnością nerek, dawki lewetyracetamu należy dostosować w zależności od czynności nerek, ponieważ klirens lewetyracetamu jest związany z czynnością nerek. Niniejsze zalecenie jest oparte na badaniu przeprowadzonym u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Klirens kreatyniny w mL/min/1,73m^2 można oszacować na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), w przypadku młodszej młodzieży, dzieci i niemowląt, korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartza):

$$\text{CLkr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{wzrost (cm) x współczynnik ks}}{\text{stężenie kreatyniny (mg/dl)}}$$

wartość współczynnika ks=0,45 u niemowląt urodzonych w terminie, w wieku do 1. roku życia; współczynnika ks=0,55 u dzieci w wieku poniżej 13 lat; współczynnika ks=0,7 u młodzieży płci męskiej

Dostosowanie dawkowania u niemowląt, dzieci i dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg, z zaburzoną czynnością nerek

Grupa	Klirens kreatyniny (mL/min/1,73 m^2)	Dawkowanie i częstość stosowania [1]	
		Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	> 80	7 do 21 mg/kg mc. (0,07 do 0,21 mL/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 mL/kg mc.) dwa razy na dobę
Łagodne zaburzenie czynności	50-79	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 mL/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 mL/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg mc. (0,035 do 0,105 mL/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 mL/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	< 30	3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 mL/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 mL/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	--	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 mL/kg mc.) raz na dobę [2] [4]	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 mL/kg mc.) raz na dobę [3] [5]

[1] Levetiracetam Stada roztwór doustny należy stosować w przypadku dawek poniżej 250 mg, dawek, które nie są wielokrotnością 250 mg i zalecanej dawki nie można osiągnąć przez przyjęcie kilku tabletek oraz u chorych niemogących połknąć tabletek.
[2] Pierwszego dnia leczenia zalecana jest dawka nasycająca 10,5 mg/kg mc. (0,105 mL/kg mc.).
[3] Pierwszego dnia leczenia zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc. (0,15 mL/kg mc.).
[4] Po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 mL/kg mc.).
[5] Po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 mL/kg mc.).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby klirens kreatyniny może nie oddawać w pełni stopnia rzeczywistej, współistniejącej niewydolności nerek. Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50% w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 60 mL/min/1,73 m^2.

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien zalecić najwłaściwszą postać farmaceutyczną, wielkość opakowania i moc w zależności od wieku, masy ciała i dawkowania.

Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego jest przeznaczony do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci ważących mniej niż 25 kg, pacjentów niemogących połykać tabletek lub otrzymujących dawki poniżej 250 mg. We wszystkich tych przypadkach należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

Monoterapia

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.
Brak dostępnych danych.

Młodzież (w wieku od 16 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi ulegającymi albo nieulegającymi wtórnemu uogólnieniu.
Informacje dotyczące dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub większej znajdują się w punkcie powyżej.

Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy życia, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę.
W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę dobową można zwiększyć o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawka dla dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama jak dla dorosłych.
Informacje dla wszystkich wskazań dotyczące dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej znajdują się w punkcie powyżej.

Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy, dzieci i młodzieży:

Masa ciała	Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
6 kg [(1)]	60 mg (0,6 mL) dwa razy na dobę	180 mg (1,8 mL) dwa razy na dobę
10 kg [(1)]	100 mg (1 mL) dwa razy na dobę	300 mg (3 mL) dwa razy na dobę
15 kg [(1)]	150 mg (1,5 mL) dwa razy na dobę	450 mg (4,5 mL) dwa razy na dobę
20 kg [(1)]	200 mg (2 mL) dwa razy na dobę	600 mg (6 mL) dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
Ponad 50 kg [(2)]	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

[(1)] U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie produktem leczniczym Levetiracetam Stada w postaci roztworu doustnego o mocy 100 mg/mL.
[(2)] Dawka dla dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama jak dla dorosłych.

Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy
Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę dobową można zwiększyć o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie do zalecanej dawki 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę.
U niemowląt zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Levetiracetam Stada w postaci roztworu doustnego 100 mg/mL.

Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy:

Masa ciała	Dawka początkowa: 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę
4 kg	28 mg (0,3 mL) dwa razy na dobę	84 mg (0,85 mL) dwa razy na dobę
5 kg	35 mg (0,35 mL) dwa razy na dobę	105 mg (1,05 mL) dwa razy na dobę
7 kg	49 mg (0,5 mL) dwa razy na dobę	147 mg (1,5 mL) dwa razy na dobę

W sprzedaży dostępne są trzy wielkości opakowań produktu leczniczego:
- butelka zawierająca 300 mL roztworu posiada dołączoną strzykawkę-dozownik o pojemności 10 mL (umożliwiający podanie dawki do 1000 mg lewetyracetamu), który jest skalowany co 0,25 mL (co odpowiada dawce 25 mg lewetyracetamu).
  - Takie opakowanie jest przewidziane do stosowania u dzieci od 4 lat, młodzieży i dorosłych.
- butelka zawierająca 150 mL roztworu posiada dołączoną strzykawkę-dozownik o pojemności 3 mL (umożliwiający podanie dawki do 300 mg lewetyracetamu), który jest skalowany co 0,1 mL (co odpowiada dawce 10 mg lewetyracetamu).
  - Dla zapewnienia dokładnego dawkowania opakowanie to jest przewidziane do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat.
- butelka zawierająca 150 mL roztworu posiada dołączoną strzykawkę-dozownik o pojemności 1 mL (umożliwiający podanie dawki do 100 mg lewetyracetamu), który jest skalowany co 0,05 mL (co odpowiada dawce 5 mg lewetyracetamu).
  - Dla zapewnienia dokładnego dawkowania opakowanie to jest przewidziane do stosowania u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania
Levetiracetam Stada stosuje się doustnie.
Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku, można dodać go do szklanki wody lub do butelki z płynem podawanym do picia dziecku. Po podaniu doustnym lewetyracetam może pozostawiać gorzki smak.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewetyracetam, związki pochodne pirolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności nerek
Podawanie lewetyracetamu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek może wymagać odpowiedniego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ocenę czynności nerek przed ustaleniem odpowiedniej dawki (patrz punkt 4.2).

Ostre uszkodzenie nerek
Stosowanie lewetyracetamu wiązało się bardzo rzadko z ostrym uszkodzeniem nerek, z czasem wystąpienia od kilku dni do kilku miesięcy po podaniu.

Liczba krwinek
Opisywano rzadkie przypadki zmniejszenia liczby krwinek (neutropenia, agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość i pancytopenia) związane z podawaniem lewetyracetamu, występujące głównie na początku leczenia. Zaleca się badanie morfologii krwi u pacjentów znacznie osłabionych, z gorączką, nawracającymi infekcjami lub zaburzeniami krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa
U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych.

Nietypowe i agresywne zachowania
Lewetyracetam może powodować objawy psychotyczne i zaburzenia behawioralne, w tym drażliwość i agresywność. Pacjenci leczeni lewetyracetamem powinni być monitorowani pod kątem rozwoju objawów psychiatrycznych wskazujących istotne zmiany nastroju i (lub) osobowości. W przypadku zauważenia takich zachowań należy rozważyć dostosowanie leczenia lub jego stopniowe zaprzestanie. Jeżeli rozważane jest przerwanie leczenia, należy zapoznać się z punktem 4.2.

Pogorszenie napadów
Podobnie jak inne leki przeciwpadaczkowe, lewetyracetam może w rzadkich przypadkach spowodować zwiększenie częstości lub nasilenie napadów. Ten paradoksalny efekt zgłaszano najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia lewetyracetamem lub po zwiększeniu dawki i był on odwracalny po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki.
Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie skontaktował się z lekarzem prowadzącym w przypadku zaostrzenia padaczki.

Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym
W trakcie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. Lewetyracetam należy stosować ostrożnie podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, pacjentów leczonych jednocześnie z zastosowaniem leków wpływających na skorygowany odstęp QT lub pacjentów z występującą w przeszłości chorobą serca lub zaburzeniami elektrolitowymi.

Dzieci i młodzież
Dostępne dane dotyczące dzieci nie wskazują wpływu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i płodność pozostają nieznane.

Substancje pomocnicze
Levetiracetam Stada 100 mg/mL roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218). Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).
Produkt zawiera również maltitol ciekły (E965). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 mL, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.
Ten produkt leczniczy zawiera 0,0016 mg alkoholu benzylowego w każdym mililitrze. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.
Nie podawać tego produktu leczniczego dłużej niż przez tydzień małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat).

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u kobiet w ciąży lub karmiących piersią z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna)
Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze stosowane do leczenia padaczki
Dane z okresu przed wprowadzeniem do obrotu, pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Tak jak u dorosłych, u pacjentów pediatrycznych przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc./dobę nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na istnienie klinicznie znaczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.
Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. Dane wskazywały jednak na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Probenecyd
Wykazano, że probenecyd, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Pomimo to stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie.

Metotreksat
Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metrotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując wzrost stężenia metotreksatu we krwi i przedłużenie ekspozycji do poziomu potencjalnie toksycznego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy starannie monitorować stężenie metotreksatu i lewetyracetamu.

Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne
Lewetyracetam w dawce dobowej 1000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu). Parametry układu endokrynowego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmienione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny, czas protrombinowy pozostawał niezmieniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Leki przeczyszczające
Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszonej skuteczności lewetyracetamu po jednoczesnym doustnym podaniu lewetyracetamu z makrogolem, osmotycznym lekiem przeczyszczającym. Dlatego nie należy przyjmować makrogolu doustnie na godzinę przed i godzinę po zastosowaniu lewetyracetamu.

Pokarm i alkohol
Pokarm nie zmieniał stopnia wchłaniania lewetyracetamu, ale szybkość wchłaniania była nieznacznie zmniejszona.
Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę medyczną. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić leczenie lewetyracetamem. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia lewetyracetamem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. Jeśli tylko możliwe, preferuje się monoterapię, gdyż leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) może wiązać się z większym ryzykiem wad wrodzonych niż podczas monoterapii, w zależności od zastosowanych dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

Ciąża
Szeroki zakres danych z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących ciężarnych kobiet przyjmujących lewetyracetam w monoterapii (ponad 1800, w tym ponad 1500 przyjmujących go w pierwszym trymestrze ciąży) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych wad rozwojowych. Dane dotyczące neurorozwoju dzieci narażonych *in utero* na monoterapię lewetyracetamem są ograniczone, jednakże bieżące badania epidemiologiczne (z udziałem około 100 dzieci) nie wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych lub opóźnienia w rozwoju.
Lewetyracetam można stosować w ciąży, jeśli po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji zostanie to uznane za klinicznie konieczne. W takich przypadkach zaleca się przyjmowanie najniższej skutecznej dawki.

Zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne.

Karmienie piersią
Lewetyracetam przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu karmienie piersią nie jest zalecane. Jeżeli jednak konieczne jest leczenie lewetyracetamem podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem.

Płodność
Podczas badań na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych, zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lewetyracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Z powodu możliwości różnic w osobniczej wrażliwości, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony centralnego układu nerwowego. Z tego względu pacjentom wykonującym czynności złożone zaleca się ostrożność, np. podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwania maszyn, dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Przedstawiony poniżej profil działań niepożądanych sporządzono na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych kontrolowanych placebo we wszystkich ocenianych wskazaniach, w których lewetyracetam podawano łącznie 3416 pacjentom. Uwzględniono również informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu podczas otwartych badań uzupełniających oraz dane pozyskane po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu. Profil bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych (dorośli i dzieci) i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt >1 miesiąca) i po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. Działania niepożądane przedstawiono według stopnia ciężkości, a częstość ich występowania została określona w następujący sposób: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	**Częstość występowania:**			
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologiczne-go				Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja)
Zaburzenia metabolizmu i odżywania		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	popełnione samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	senność, ból głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość,	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetoza, dyskineza, hiperkinezja zaburzenia chodu, encefalopatia, zaostrzenie napadów padaczkowych

		drżenie		
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)		
Zaburzenia serca				wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	rabdomioliza i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			urazy	

* Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków w porównaniu z pacjentami niepochodzącymi z Japonii.

<u>Opis wybranych działań niepożądanych</u>

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku równoczesnego stosowania lewetyracetamu i topiramatu.
W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po przerwaniu leczenia lewetyracetamem. W kilku przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Przypadki encefalopatii zazwyczaj występowały na początku leczenia (w ciągu kilku dni do kilku miesięcy) i były odwracalne po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i otwartych badaniach uzupełniających, lewetyracetam podawano 190 pacjentom w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat (60 z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo). W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i otwartych badaniach uzupełniających, lewetyracetam podawano 645 pacjentom w wieku od 4 do 16 lat (233 z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo). W obu grupach wiekowych dane te uzupełniono informacjami na temat stosowania lewetyracetamu uzyskanymi w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Dodatkowo, 101 niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy otrzymywało lek w badaniu bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania lewetyracetamu u niemowląt z padaczką, w wieku poniżej 12 miesięcy.

Profil zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania u dzieci uzyskane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo były podobne do profilu bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych, za wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zachowania i zaburzeń psychicznych, które występowały częściej u dzieci. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat częściej niż w innych grupach wiekowych, lub niż to wynika z ogólnego profilu bezpieczeństwa, zgłaszano: wymioty (bardzo często, 11,2%), pobudzenie (często, 3,4%), wahania nastroju (często, 2,1%), chwiejność emocjonalną (często, 1,7%), agresję (często, 8,2%), zaburzenia zachowania (często, 5,6%) i ospałość (często, 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, częściej niż w innych grupach wiekowych lub niż to wynika z ogólnego profilu bezpieczeństwa zgłaszano: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji ruchów (często, 3,3%).

Badanie równoważności (ang. *non-inferiority*) prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ podawania lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychologiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (ang. *non-inferior*) od placebo pod względem zmiany tzw. Złożonego wyniku testu pamięci, w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (ang. Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) wobec stanu wyjściowego w populacji zgodnej z protokołem badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia (Kwestionariusza zachowań dziecka wg. Achenbacha, ang. *CBCL – Achenbach ChildBehavior Checklist*). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długookresowego, otwartego badania obserwacyjnego, zazwyczaj nie występowało jednak pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Po przedawkowaniu lewetyracetamu stwierdzano senność, pobudzenie, agresywność, zmniejszenie stanu świadomości, depresję oddechową, śpiączkę.

Postępowanie przy przedawkowaniu
Po ostrym przedawkowaniu lewetyracetamu należy usunąć treść z żołądka, wykonując płukanie żołądka lub wywołując wymioty. Brak swoistych odtrutek dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na postępowaniu objawowym, można przeprowadzić hemodializę. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
kod ATC: N03AX14
Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu alfa-etylo-2-oksy-1-pirolidynooctowego), chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania
Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.
Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie jonów Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Działanie farmakodynamiczne
Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny.
Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką.
Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach porównawczych,

kontrolowanych placebo, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem dawek dobowych wynoszących 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, z okresem leczenia do 18 tygodni. Zsumowane dane wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, podczas stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%; 31,6% i 41,3% dla dawek 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo – 12,6%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do 16 lat), oceniano w badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach dobowych).
Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6% dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej – u 7,2% chorych.

Skuteczność lewetyracetamu u pacjentów w wieku dziecięcym (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, obejmującym 116 pacjentów, z okresem leczenia wynoszącym 5 dni. Pacjenci biorący udział w badaniu stosowali roztwór doustny w dawce dobowej 20 mg/kg mc., 25 mg/kg mc., 40 mg/kg mc. lub 50 mg/kg mc., w zależności od schematu stopniowego zwiększania dawki dla danego wieku. W badaniu stosowano dawki: 20 mg/kg mc./dobę, stopniowo zwiększając ją do 40 mg/kg mc./dobę u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy oraz 25 mg/kg mc./dobę, stopniowo zwiększając ją do 50 mg/kg mc./dobę, w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat. Całkowita dawka dobowa podawana była w dwóch dawkach podzielonych.
Pierwszorzędowym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobowa częstość napadów zmniejszyła się o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnego zapisu wideo-EEG przez osobę wyznaczoną odgórnie, podlegającą zamaskowaniu. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 24-godzinne badanie wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i okresach oceny. U 43,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6% pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wyniki te są zgodne w całej grupie wiekowej. W przypadku kontynuacji leczenia długookresowego u 8,6% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej 6 miesięcy, a u 7,8% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej rok.
35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku z napadami częściowymi, otrzymywało lek w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych; jedynie 13 z nich było w wieku poniżej 6 miesięcy.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400–1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1000–3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56,6% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

W badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną podawane jednocześnie leki przeciwpadaczkowe mogły być odstawione u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam

stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, chorujących na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami miokloniczynmi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.
W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.
Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50% lub więcej, stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na rok lub dłużej – u 21,0% chorych.

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.
Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, chorujących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *primary generalized tonic-clonic*, PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami typu grand mal występującymi po obudzeniu się). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby napadów PGTC w tygodniu o 50% lub więcej stwierdzono u 72,2% leczonych lewetyracetamem i u 45,2% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 47,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 31,5% chorych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Po wielokrotnym podaniu nie występuje zmiana klirensu. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką.

Ze względu na fakt, że wchłanianie jest całkowite i ma przebieg liniowy, można przewidzieć stężenie lewetyracetamu w osoczu na podstawie dawki doustnej leku, wyrażonej w mg/kg masy ciała. Z tego względu nie ma potrzeby monitorowania stężenia lewetyracetamu w osoczu.

Wykazano znaczącą korelację u dorosłych i dzieci pomiędzy stężeniem w ślinie i w osoczu (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wahał się pomiędzy 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

Dorośli i młodzież
Wchłanianie
Lewetyracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%.
Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 1,3 godzinie po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę.
Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne (C_{max}) wynosi zazwyczaj 31 µg/mL, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę, C_{max} wynosi 43 µg/mL.

Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja
Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.
Ani lewetyracetam, ani jego główny metabolit nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (<10%). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 L/kg mc, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

Metabolizm
U ludzi lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu. Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy współudziale wątrobowych izoenzymów cytochromu P450. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

Zidentyfikowano także dwa inne metabolity. Jeden z nich powstaje przez hydroksylację pierścienia pirolidynowego (1,6% dawki) a drugi przez otwarcie pierścienia pirolidynowego (0,9% dawki). Inne niezidentyfikowane składniki stanowią tylko 0,6% dawki.

Nie udowodniono przemiany enancjomerycznej *in vivo* ani dla lewetyracetamu, ani dla jego głównego metabolitu.

In vitro wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450 (CYP 3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.
W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetyracetam nie wywierał wpływu lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną indukcję CYP2B6 i CYP3A4. Dane *in vitro* i dane dotyczące interakcji *in vivo* z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, digoksyną i warfaryną wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej indukcji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub innych substancji z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

Eliminacja
Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7±1 godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania lub po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 mL/min/kg mc.

Główną drogę wydalania stanowi wydalanie z moczem, średnio 95% dawki (około 93% dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalanie z kałem stanowi tylko ok. 0,3% dawki.
W ciągu pierwszych 48 godzin całkowite wydalanie z moczem lewetyracetamu i jego głównego metabolitu stanowi odpowiednio 66% i 24% dawki.
Klirens nerkowy lewetyracetamu i ucb L057 wynosi odpowiednio 0,6 mL/min/kg mc. i 4,2 mL/min/kg mc., co wskazuje na to, że lewetyracetam jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następującą reabsorpcją kanalikową oraz że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe niezależnie od filtracji kłębuszkowej. Wydalanie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensem kreatyniny.

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku okres półtrwania zwiększa się o ok. 40% (10 do 11 godzin). Jest to związane ze zmniejszoną wydolnością nerek w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek
Klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej lewetyracetamu, na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U dorosłych pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek z bezmoczem okres półtrwania wynosi około 25 godzin w okresie pomiędzy dializami i około 3,1 godziny podczas dializy.
Podczas typowej 4-godzinnej dializy zostaje usunięte 51% lewetyracetamu.

Zaburzenie czynności wątroby
U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnej zmiany klirensu lewetyracetamu. U większości osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens lewetyracetamu był zmniejszony o ponad 50% z powodu współistniejącej zaburzonej czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Dzieci (od 4 do 12 lat)
Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6,0 godzin. Klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano proporcjonalne zwiększanie wchłaniania liniowego i dawki dla stężenia maksymalnego i obszaru pod krzywą. Okres połowicznej eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 mL/min/kg mc.

Niemowlęta i dzieci (od 1 miesiąca do 4 lat)
Po podaniu pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) 100 mg/mL roztworu doustnego dzieciom chorym na padaczkę (od 1 miesiąca do 4 lat), lewetyracetam był szybko wchłaniany a stężenie maksymalne w osoczu stwierdzano po upływie około 1 godziny od podania leku. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że okres półtrwania był krótszy (5,3 godziny) niż u dorosłych (7,2 godziny) i pozorny klirens z organizmu był szybszy (1,5 mL/min/kg mc.) niż u dorosłych (0,96 mL/min/kg mc.).

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 16 lat, masa ciała była w znaczący sposób powiązana z pozornym klirensem (klirens zwiększał się wraz ze wzrostem masy ciała) i pozorną objętością dystrybucji. Również wiek wpływał na oba parametry. Efekt ten był wyraźny u młodszych dzieci i zmniejszał się wraz z wiekiem, a u dzieci w wieku około 4 lat tracił znaczenie.

W obu populacyjnych analizach farmakokinetycznych obserwowano zwiększenie pozornego klirensu lewetyracetamu o około 20% podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie standardowo przeprowadzonych badań nieklinicznych dotyczących farmakologii, bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz właściwości rakotwórczych nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi.
U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, po podobnej jak u ludzi ekspozycji, obserwowano działania niepożądane, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Objawy te obejmują zmiany w wątrobie wskazujące na reakcje adaptacyjne, tj. zwiększenie masy i przerost środkowej części zrazika, nacieczenie tłuszczowe oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu.

Nie stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność i zdolność reprodukcji u szczurów po zastosowaniu dawek lewetyracetamu do 1800 mg/kg mc./dobę (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m^2) w odniesieniu do rodziców i pokolenia F1.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (ang. EFD, *embryo-fetal development*) na szczurach przy zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. Przy zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane

z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Wielkość dawki, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang. NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*), wynosiła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. MRHD, *maximum recommended human daily dose*) w przeliczeniu na mg/m^2] i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach z zastosowaniem dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Wartość NOAEL wyniosła <200 mg/kg mc./dobę dla samic i 200 mg/kg mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m^2).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów po zastosowaniu dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Wartość NOAEL wyniosła ≥1800 mg/kg mc./dobę dla samic F0 i dla przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m^2).

W badaniach na zwierzętach, na noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6–17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m^2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian (do ustalenia pH)
Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Glicerol (E422)
Acesulfam potasowy (E950)
Maltitol ciekły (E965)
Aromat malinowy (zawierający alkohol benzylowy)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 7 miesięcy. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.
Instrukcje dotyczące przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (typ III) o pojemności 300 mL, zamknięta białą zakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, umieszczona w tekturowym pudełku zawierającym także doustną strzykawkę dozującą (polipropylen, polietylen) o pojemności 10 mL, skalowaną co 0,25 mL,

oraz łącznik (polietylen) do strzykawki.

Butelka ze szkła oranżowego (typ III) o pojemności 150 mL zamkniętą białą zakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, umieszczona w tekturowym pudełku zawierającym także doustną strzykawkę dozującą (polipropylen, polietylen) o pojemności 3 mL, skalowaną co 0,1 mL, oraz łącznik (polietylen) do strzykawki.

Butelka ze szkła oranżowego (typ III) o pojemności 150 mL zamknięta białą zakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, umieszczona w tekturowym pudełku zawierającym także doustną strzykawkę dozującą (polipropylen, polietylen) o pojemności 1 mL, skalowaną co 0,05 mL, oraz łącznik (polietylen) do strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO