

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam PharmaSwiss, 100 mg/ml, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 100 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy mililitr zawiera 2,7 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218), 0,3 mg propylu parahydroksybenzoesu (E216) i 300 mg maltitolu ciekłego (E965).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Levetiracetam PharmaSwiss 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.

Produkt Levetiracetam PharmaSwiss 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

Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę i może być osiągnięta po dwóch tygodniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Terapia wspomagająca: dorośli ( $\geq 18$  lat) i młodzież (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.

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 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

### Specjalne grupy pacjentów

#### Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej).

#### Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta ( $CL_{kr}$ ) 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:

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

Następnie należy określić  $CL_{kr}$  dostosowany do powierzchni ciała (*body surface area, BSA*) według poniższego wzoru:

$$CL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dostosowanie dawkowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg z zaburzoną czynnością nerek:

<b>Grupa</b>	<b>Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dawka i częstość stosowania</b>
Czynność prawidłowa	>80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Niewielkie 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 <sup>(1)</sup>	-	500 do 1000 mg jeden raz na dobę <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 750 mg.

<sup>(2)</sup> 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 z nią związany. Niniejsze zalecenie jest oparte na badaniu przeprowadzonym u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

U młodszej młodzieży, dzieci i niemowląt klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m<sup>2</sup> można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartz):

$$CL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Wzrost (cm)} \times k_s}{\text{Stężenie kreatyniny (mg/dl)}}$$

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dawka i częstość stosowania <sup>(1)</sup>	
		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
Niewielkie 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 mc. (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 mc. (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.) jeden raz na dobę <sup>(2),(4)</sup>	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę <sup>(3),(5)</sup>

<sup>(1)</sup> W przypadku dawek poniżej 250 mg oraz pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek, należy stosować produkt Levetiracetam PharmaSwiss roztwór doustny.

<sup>(2)</sup> Pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 10,5 mg/kg mc. (0,105 ml/kg mc.).

<sup>(3)</sup> Pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc. (0,15 ml/kg mc.).

<sup>(4)</sup> Po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.).

<sup>(5)</sup> 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 niewielkim 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%, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Dzieci i młodzież

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

Produkt Levetiracetam PharmaSwiss roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować produkt Levetiracetam PharmaSwiss roztwór doustny.

#### *Monoterapia*

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

Brak dostępnych danych.

*Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) oraz u 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 do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawka u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama, jak u dorosłych.

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

<b>Masa ciała</b>	<b>Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę</b>	<b>Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę</b>
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) dwa razy na dobę	180 mg (1,8 ml) dwa razy na dobę
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dwa razy na dobę	300 mg (3 ml) dwa razy na dobę
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę	450 mg (4,5 ml) dwa razy na dobę
20 kg <sup>(1)</sup>	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
od 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

<sup>(1)</sup> U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie produktem Levetiracetam PharmaSwiss 100 mg/ml roztwór doustny.

<sup>(2)</sup> Dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama, jak u 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 do 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie niemowląt należy rozpoczynać od podawania produktu Levetiracetam PharmaSwiss, 100 mg/ml, roztwór doustny.

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

<b>Masa ciała</b>	<b>Dawka początkowa: 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę</b>	<b>Dawka maksymalna: 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę</b>
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

Dostępne są trzy rodzaje opakowania:

– Butelka 300 ml z pipetką dozującą 10 ml (mieszczącą do 1000 mg lewetyracetamu) z podziałką co 0,25 ml (25 mg).

Ten rodzaj opakowania należy stosować u dzieci w wieku 4 lat i starszych, młodzieży i dorosłych.

– Butelka 150 ml ze strzykawką doustną 3 ml (mieszczącą do 300 mg lewetyracetamu) z podziałką co 0,1 ml (10 mg).

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania tę wielkość opakowania należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

– Butelka 150 ml ze strzykawką doustną 1 ml (mieszczącą do 100 mg lewetyracetamu) z podziałką co 0,05 ml (5 mg).

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania tę wielkość opakowania należy stosować u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do 6 miesięcy.

Sposób podawania

Roztwór doustny można rozcieńczyć w szklance wody lub w butelce do karmienia dziecka. Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. Do produktu Levetiracetam PharmaSwiss dołączona jest wyskalowana pipetka dozująca lub strzykawka doustna, łącznik do strzykawki oraz instrukcja zawarta w ulotce dla pacjenta. Dawka dobową jest podawana w dwóch równych porcjach.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zakończenie podawania

Jeśli leczenie produktem Levetiracetam PharmaSwiss ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu [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 przekroczyć redukcji o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku poniżej 6 miesięcy): zmniejszanie dawki nie powinno przekroczyć redukcji o więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie].

##### Niewydolność nerek

Podawanie produktu Levetiracetam PharmaSwiss 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).

##### 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 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych 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, jeśli wystąpią objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowania samobójcze.

##### Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo i skuteczność lewetyracetamu u niemowląt z padaczką w wieku poniżej 1 roku życia nie zostały dokładnie zbadane. Jedynie 35 niemowląt z napadami częściowymi w wieku poniżej 1 roku życia otrzymało lewetyracetam w badaniach klinicznych; 13 z tych pacjentów miało mniej niż 6 miesięcy.

##### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Levetiracetam PharmaSwiss, 100 mg/ml, roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Zawiera również maltitol ciekły; pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

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. Jednak dane wskazywały 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. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalone na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

#### 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 niezmiennione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmienniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

#### Leki zobojętniające

Brak danych dotyczących wpływu leków zobojętniających na wchłanianie lewetyracetamu.

#### Leki przeczyszczające

Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszenia skuteczności lewetyracetamu w przypadku jednoczesnego stosowania osmotycznego leku przeczyszczającego na bazie makrogolu i doustnie lewetyracetamu. Dlatego makrogol nie powinien być przyjmowany doustnie przez jedną godzinę przed i jedną godzinę po przyjęciu 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**

#### Ciąża

Dane z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu pozyskane z rejestrów ciążyowych zawierają informacje o wpływie zastosowania lewetyracetamu u ponad tysiąca kobiet w pierwszym trymestrze ciąży. Ogólnie, dane te nie wskazują na istnienie znaczącego zwiększenia ryzyka występowania dużych wad wrodzonych, chociaż ryzyko działania teratogennego nie może być całkowicie wykluczone. Terapia wielolekowa z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych jest związana z większym ryzykiem wad wrodzonych niż zastosowanie leku przeciwpadaczkowego w monoterapii,

dlatego należy rozważyć monoterapię. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Levetiracetam PharmaSwiss w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to jest to klinicznie uzasadnione.

Podobnie jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, 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 stężenia wyjściowego, przed ciążą).

W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzeszanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

#### Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeżeli konieczne jest leczenie podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych; nie jest znane potencjalne ryzyko u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z powodu możliwych różnic w osobniczej wrażliwości, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu, pacjentom wykonującym czynności złożone, zaleca się ostrożność, np.: podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn, dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych przedstawiony poniżej opiera się na analizie danych pochodzących z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących wszystkich badanych wskazań, z udziałem łącznie 3416 pacjentów leczonych lewetyracetamem. Dane te uzupełniono o te uzyskane podczas stosowania lewetyracetamu w odpowiednich fazach przedłużenia badania metodą otwartej próby, jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jamy nosowej i gardła, senność, bóle głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest ogólnie podobny we wszystkich grupach wiekowych (u dorosłych i dzieci) oraz w zatwierdzonych wskazaniach do leczenia padaczki.

#### Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych (z udziałem dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt powyżej 1. miesiąca życia) lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu według częstości i grup układowo-narządowych. Częstość określono w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

<b><u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</u></b>	<b><u>Częstość występowania</u></b>			
	<b><u>Bardzo często</u></b>	<b><u>Często</u></b>	<b><u>Niezbyt często</u></b>	<b><u>Rzadko</u></b>

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	Zapalenie jamy nosowej i gardła			Zakażenia
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>			Trombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				Reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>		Jadłowstręt	Spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała	Hiponatremia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Depresja, wrogość/agresja, niepokój, bezsenność, nerwowość/drażliwość	Próby samobójcze myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania, omamy, złość, stan splątania, napad lęku, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	Samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Senność, bóle głowy	Drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, letarg, drżenie	Amnezja, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji/ataksja, parestezje, zaburzenia uwagi	Choreoatetoz, dyskineza, hiperkineza
<u>Zaburzenia oka</u>			Podwójne widzenie, zaburzenia widzenia	
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		Zawroty głowy		
<u>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		Kaszel		
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wymioty, nudności		Zapalenie trzustki
<u>Zaburzenia czynności wątroby</u>			Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		Wysypka	Łysienie, wyprysk, świąd,	Martwica toksyczno-rozplywna naskórki, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy



<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>			Oslabienie mięśni, bóle mięśni	
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>		Oslabienie/ zmęczenie		
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>			Urazy	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko jadłowstrętu jest większe podczas jednoczesnego podawania lewetyracetamu i topiramatu. W kilku przypadkach łysienia, obserwowano poprawę po przerwaniu leczenia lewetyracetamem. Zidentyfikowano hamowanie czynności szpiku kostnego w niektórych przypadkach pancytopenii

#### Dzieci i młodzież

W grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 4 lat 190 dzieci leczono lewetyracetamem w kontrolowanych placebo fazach przedłużenia badania metodą otwartej próby. Sześćdziesięciu z tych pacjentów leczono lewetyracetamem w badaniach kontrolowanych placebo. W grupie pacjentów w wieku 4–16 lat 645 chorych leczono lewetyracetamem w kontrolowanych placebo fazach przedłużenia badania metodą otwartej próby.

233 z tych pacjentów leczono lewetyracetamem w badaniach kontrolowanych placebo. W obu wymienionych grupach wiekowych uzyskane dane uzupełniono o informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu po wprowadzeniu do obrotu.

Profil działań niepożądanych lewetyracetamu jest ogólnie podobny we wszystkich grupach wiekowych i w zatwierdzonych wskazaniach do leczenia padaczki. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa podczas stosowania u dzieci w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych były zgodne z profilem bezpieczeństwa lewetyracetamu u dorosłych z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zachowania i psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat obserwowano 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%) częściej niż w innych przedziałach wiekowych lub w ogólnym profilu bezpieczeństwa. U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 4 lat obserwowano drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji (często, 3,3%) częściej niż w innych grupach wiekowych lub w ogólnym profilu bezpieczeństwa.

Badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, zaprojektowane w celu wykazania, że lewetyracetam nie jest gorszy (*ang. non-inferiority*), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że w populacji zdefiniowanej przez protokół badania lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany 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. 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 Achenbacha (*ang. CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długoterminowego, 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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Po przedawkowaniu lewetyracetamu obserwowano: senność, pobudzenie, agresywność, zmniejszenie stanu świadomości, depresję oddechową, śpiączkę.

##### Postępowanie po przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, w tym z możliwością zastosowania hemodializy. 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  $\alpha$ -etylo-2-oksy-1-pirolidynooctowego) chemicznie nie powiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

##### Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. 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  $Ca^{2+}$  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 mieć udział w przeciwpadaczkowym działaniu tego produktu leczniczego.

##### Działania farmakodynamiczne

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działając drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlno-napadowa 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% pacjentów 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 młodszych dzieci (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepa 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. U niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy dawkę 20 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększano do 40 mg/kg mc./dobę, a u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat dawkę 25 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększano do 50 mg/kg mc./dobę. Całkowita dawka dobową podawana była w dwóch dawkach podzielonych.

Pierwszorzędowym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobową częstość występowania napadów częściowych zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnego zapisu wideo-EEG przez wyznaczoną odgórnie osobą podlegającą zamaskowaniu. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 24-godzinne badanie wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i w 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.

*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 lub niedawno 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 od

400 do 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% 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 kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, cierpiących na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami mioklonicznymi 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, cierpiących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami *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% pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i między-osobniczą. 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 lewetyracetamu, wyrażonej w mg/kg masy ciała. Dlatego, 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 od 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek doustnych i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

## Dorośli i młodzież

### Wchłanianie

Lewetyracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi prawie 100%.

Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane 1,3 godziny 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  $\mu\text{g/ml}$ , a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę,  $C_{max}$  wynosi 43  $\mu\text{g/ml}$ .

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

### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania lewetyracetamu 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; 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 współdziałaniu 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 piroolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia piroolidynowego (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  $7 \pm 1$  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 wydalane w ciągu 48 godzin). Z kałem wydalane jest 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 następową 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

Całkowity 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 produktu Levetiracetam PharmaSwiss na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U dorosłych pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosił 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

##### 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 doustne od 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. Maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą zwiększały się w sposób liniowy i zależny od dawki. Okres półtrwania 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.) roztworu doustnego o stężeniu 100 mg/ml dzieciom chorym na padaczkę (w wieku od 1 miesiąca do 4 lat), lewetyracetam był szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne w osoczu obserwowano 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), a 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 wzrastał 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 był nieistotny.

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**

W oparciu o standardowe badania niekliniczne dotyczące farmakologii, bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u szczurów i w mniejszym stopniu u myszy po podobnej ekspozycji jak u ludzi i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, to 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 zaobserwowano niepożądanych działań wpływających na płodność czy reprodukcję u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę [6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (*ang. MRHD, maximum recommended human daily dose*) w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> lub ekspozycję] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetal development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD, po zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę, obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodów związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, 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 w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>] i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu 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 płodów związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka 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<sup>2</sup>).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów przy zastosowaniu dawek lewetyracetamu wynoszących 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 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<sup>2</sup>).

W badaniach 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<sup>2</sup>).

## ERA

Zastosowanie lewetyracetamu zgodnie z informacją o produkcie nie spowoduje niedopuszczalnego wpływu na środowisko (patrz punkt 6.6).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)  
Amonowy gliceryzynie  
Glicerol (E422)  
Maltitol ciekły (E965)  
Acesulfam potasowy (E950)  
Aromat winogronowy  
Woda oczyszczona

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Produkt końcowy: 30 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania. W celu sprawdzenia warunków przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) o pojemności 300 ml z białym zamknięciem (polipropylen) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z wyskalowaną pipetką dozującą (polipropylen, polietylen) o pojemności 10 ml oraz ściereczką (polietylen), w tekturowym pudełku;

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) o pojemności 150 ml z białym zamknięciem (polipropylen) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z wyskalowaną strzykawką doustną (polipropylen, polietylen) o pojemności 3 ml oraz z łącznikiem do strzykawki (polietylen), w tekturowym pudełku;

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) o pojemności 150 ml z białym zamknięciem (polipropylen) zabezpieczającym przed dostępem dzieci z wyskalowaną strzykawką doustną (polipropylen, polietylen) o pojemności 1 ml oraz z łącznikiem do strzykawki (polietylen), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praha 7  
Republika Czeska

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20016

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13.04.2012

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.11.2014