

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam Fair-Med Healthcare, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka 5 ml zawiera 500 mg lewetyracetamu.

Substancje pomocnicze:

Każda dawka zawiera 19,1 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny koncentrat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat 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.

Produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare koncentrat stanowi alternatywę dla pacjentów, u których podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat

Zalecana dawka początkowa to 250 mg dwa razy na dobę i powinna być ona zwiększona po dwóch tygodniach do początkowej dawki terapeutycznej wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę. Dawka dobową może być następnie zwiększana co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 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.

Czas trwania leczenia

Brak danych na temat podawania lewetyracetamu dożylnie przez okres dłuższy niż 4 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

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 konieczne jest oszacowanie klirensu 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:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka i częstość stosowania
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 ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jeden raz na dobę ⁽²⁾

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka początkowa 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 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 m² można obliczyć na

podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartz'a):

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

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 ²)	Dawka i częstość stosowania
		Dzieci od 4 lat i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	> 80	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie czynności	50-79	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	--	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc. (0,15 ml/kg mc.)

⁽²⁾ 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% w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m².

Dzieci i młodzież

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

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 dzieci w wieku od 4 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 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. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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

Zalecana dawka dla 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
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
od 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 lewetyracetamem w dawce 100 mg/ml w postaci roztworu doustnego.

⁽²⁾ Dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama jak u dorosłych.

Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lewetyracetamu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Leczenie produktem Levetiracetam Fair-Med Healthcare można rozpocząć poprzez podanie dożylnie lub doustnie. Zmiana podania na doustne lub podania doustnego na dożylnie może być dokonana bezpośrednio, bez stopniowego dostosowywania dawki. Należy utrzymać całkowitą dawkę dobową oraz częstość podawania.

Produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare koncentrat jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć w co najmniej 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać dożylnie w postaci 15- minutowej infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakończenie podawania

W przypadku, gdy leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu (np. dorośli i młodzież o masie ciała większej niż 50 kg: zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni; dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg: zmniejszanie dawki nie powinno być większe niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

Niewydolność 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).

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 potencjalny wpływ na płodność pozostają nieznane.

Substancje pomocnicze

W maksymalnej, jednorazowej dawce produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare zawiera 0,831 mmol (lub 19,1 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na diecie z małą zawartością sodu.

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 produkt lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz że wyżej wymienione 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. Pomimo 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 (etynyloestradolu 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.

Alkohol

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewetyracetamu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Nie zaleca się stosowania produktu Levetiracetam Fair-Med Healthcare w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne. 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 okresu wyjściowego przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzestanie 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 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 możliwości wystąpienia 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 mechanicznych 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

Działania niepożądane wynikające z stosowania dożylnego lewetyracetamu są podobne do tych związanych z stosowaniem doustnym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, senność, ból głowy i zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała. Ponieważ dane związane z podawaniem lewetyracetamu dożylnie były ograniczone oraz ponieważ postacie doustna i dożylna są biorównoważne, informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu dożylnie opierają się na danych dotyczących lewetyracetamu podawanego doustnie.

Zsumowane dane z badań klinicznych z zastosowaniem postaci doustnych lewetyracetamu, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi, dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że u 46,4% pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 42,2% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 2% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, astenia, zawroty głowy. W zbiorczej analizie bezpieczeństwa nie wykazano wyraźnego związku między dawką a reakcją, ale częstość i ciężkość działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego zmniejszały się z upływem czasu.

W monoterapii u 49,8% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie i senność.

Badanie prowadzone u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 65 lat) z napadami mioklonicznymi wykazało, że u 33,3% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 30% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i senność. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z napadami mioklonicznymi była mniejsza niż u pacjentów z napadami

częściowymi (odpowiednio 33,3% i 46,4%).

Badanie prowadzone u dzieci i dorosłych (w wieku od 4 do 65 lat) z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi w przebiegu idiopatycznej padaczki uogólnionej wykazało, że u 39,2% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 29,8% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmęczenie.

U 14% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) leczonych lewetyracetamem oraz odpowiednio u 26% i 21% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z napadami częściowymi przyjmujących placebo opisano zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych o ponad 25%.

Leczenie lewetyracetamem napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z idiopatyczną padaczką uogólnioną nie miało wpływu na częstość napadów nieświadomości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku >1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. W badaniach klinicznych częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu są niewystarczające, żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: trombocytopenia

Częstość nieznana: leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego).

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: jadłowstręt, zwiększenie masy ciała.

Częstość nieznana: utrata masy ciała.

- Zaburzenia psychiczne:

Często: pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju, wrogość/agresywność, bezsenność, nerwowość/drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia

Częstość nieznana: nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychiatryczne, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze.

- Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: senność

Często: niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci.

Częstość nieznana: parestezja, choreoatetoza, dyskineza.

- Zaburzenia oka:

Często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie

- Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: nasilenie kaszlu

- Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty

Częstość nieznana: zapalenie trzustki

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, wyprysk, świąd

Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i łysienie.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból mięśni

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: astenia/zmęczenie

- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Często: przypadkowe urazy

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu. W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

Dzieci i młodzież

Badanie prowadzone u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) z napadami częściowymi wykazało, że u 55,4% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 40,2% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego z pacjentów przyjmujących lewetyracetam, a wystąpiły u 1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w populacji dzieci i młodzieży były: senność, wrogość, nerwowość, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, jadłowstręt, astenia i ból głowy. Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży było zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych. Nie dotyczyło to zmian w zachowaniu oraz reakcji niepożądanych psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych (38,6% do 18,6%). Jednak ryzyko względne było podobne u dzieci i dorosłych.

Badanie u dzieci i młodzieży zaprojektowane w celu wykazania, że produkt leczniczy nie jest gorszy (*ang. non-inferiority*), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany Złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitiera-R (*ang. Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego w populacji zdefiniowanej przez protokół 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 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.

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 piperolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-1-piperolidynooctowego) 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 neurotransmitterów. 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 wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Działania 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 świetlna- 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 i dzieci w wieku od 4 lat 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.

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 – 1 200 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% 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 porównawczym, 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% 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% chorych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny został określony po podaniu doustnym. Jednorazowa dawka 1500 mg lewetyracetamu rozcieńczonego w 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podana dożylnie w postaci 15 minutowej infuzji jest biorównoważna z 1500 mg lewetyracetamu podawanego doustnie w postaci 3 tabletek 500 mg.

Oceniano podanie dożylne dawek do 4000 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 15 minut infuzji oraz dawek do 2500 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 5 minut infuzji. Nie wykazano problemów z bezpieczeństwem dotyczących profilu farmakokinetycznego ani profilu bezpieczeństwa.

Lewetyracetam jest związkami 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.

Dorośli i młodzież

Dystrybucja

Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) zaobserwowane u 17 pacjentów po jednorazowym podaniu dawki 1500 mg w postaci ponad 15 minutowej infuzji dożylnej wynosiło $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe).

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

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 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 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 Fair-Med Healthcare 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 i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

Farmakokinetyka po podaniu dożylnym u pacjentów pediatrycznych nie została zbadana. Jednakże w oparciu o charakterystykę farmakokinetyczną lewetyracetamu, farmakokinetykę po podaniu dożylnym u dorosłych oraz farmakokinetykę po podaniu doustnym u dzieci zakłada się, że ekspozycja na lewetyracetam (AUC, pole pod krzywą) u pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 12 lat po podaniu dożylnym będzie podobna jak po podaniu doustnym.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne dotyczące farmakologii, bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz rakotwórczości, 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 zaobserwowano działań niepożądanych wpływających na płodność lub 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/m²] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetal development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1 200 i 3 600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD po zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian lub 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 3 600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m²] i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1 800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1 800 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. 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/m²).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów przy zastosowaniu dawek lewetyracetamu 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/m²).

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 1 800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek

Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy nie może być mieszany z żadnymi innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, za czas i warunki przechowywania roztworu przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że przygotowanie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklane fiołki (typ I) o pojemności 5 ml z korkami z gumy bromobutyłowej pokrytej teflonem oraz aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem z PP typu „flip off”.
Opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiołka produktu Levetiracetam Fair-Med Healthcare koncentrat zawiera 500 mg lewetyracetamu (5 ml koncentratu 100 mg/ml).

Tabela 1 przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania produktu Levetiracetam Fair-Med Healthcare koncentrat w celu uzyskania całkowitej dawki dobowej 500 mg, 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg podzielonej na dwie dawki.

Tabela 1. Przygotowanie i podawanie koncentratu Levetiracetam Fair-Med Healthcare

Dawka	Objętość produktu do rozcieńczenia	Objętość rozcieńczalnika	Czas podawania	Częstość podawania	Całkowita dawka dobową
250 mg	2,5 ml (połowa fiołki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	500 mg/ dobę
500 mg	5 ml (jedna fiołka 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	1000 mg/ dobę
1000 mg	10 ml (dwie fiołki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	2000 mg/ dobę
1500 mg	15 ml (trzy fiołki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	3000 mg/ dobę

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niez użyt ego roztworu.

Produkt Levetiracetam Fair-Med Healthcare koncentrat jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w torebkach PCV w kontrolowanej temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

Rozcieńczalniki:

- Sodu chlorek (0,9%) do wstrzykiwań
- Płyn Ringera do wstrzykiwań
- Dekstroza 5% roztwór do wstrzykiwań

Produkt leczniczy zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13
22765 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20180

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

23/05/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/06/2013