

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Altein, 250 mg, tabletki powlekane  
Altein, 500 mg, tabletki powlekane  
Altein, 750 mg, tabletki powlekane  
Altein, 1000 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).  
Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).  
Każda tabletką powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).  
Każda tabletką powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt Altein, 750 mg, tabletki powlekane zawiera 0,375 mg żółcieni pomarańczowej, laku (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

250 mg: Niebieskie, owalne tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, o wymiarach 12,9 x 6,1 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

500 mg: Żółte, owalne tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, o wymiarach 16,5 x 7,7 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

750 mg: Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, o wymiarach 18,8 x 8,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

1000 mg: Białe, owalne tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, o wymiarach 19,2 x 10,2 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Altein 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 Altein 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*

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 ( $\geq 18$  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 (w wieku 65 lat i starsi)*

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 <sup>2</sup> )	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	-	500 do 1000 mg jeden raz na dobę <sup>(2)</sup>

pacjenci poddawani dializie <sup>(1)</sup>

- <sup>(1)</sup> pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka początkowa 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 związany z czynnością nerek. 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 Schwartza):

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

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 życia	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy życia, 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, którzy nie mogą połknąć tabletek, należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego

<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%, w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

## Dzieci i młodzież

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

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Roztwór doustny lewetyracetamu jest postacią zalecaną do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

## *Monoterapia*

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

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

Roztwór doustny lewetyracetamu jest postacią zalecaną do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę 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 niemowląt w wieku od 6 miesięcy, dzieci i młodzieży:

Masa ciała	Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
6 kg <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 lewetyracetamem w dawce 100 mg/ml w postaci roztworu doustnego.

<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.*

Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zakończenie podawania

W przypadku, jeśli leczenie lewetyracetamem 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: dawki nie należy zmniejszać o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta w wieku do 6 miesięcy: dawki nie należy zmniejszać o więcej niż 7 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 objawów 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

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

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.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewetyracetamu u niemowląt z padaczką w wieku poniżej 1 roku życia nie zostały dokładnie zbadane. Jedynie 35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia z napadami częściowymi otrzymywało produkt leczniczy w badaniach klinicznych; 13 z nich miało mniej niż 6 miesięcy.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Altein, 750 mg, tabletki powlekane, zawiera żółcień pomarańczową, lak (E 110), który może wywoływać reakcje alergiczne.

### **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 dzieci i młodzieży 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 (w wieku 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 (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu); parametry układu endokrynowego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmienione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmieniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

#### Leki zubożniające

Brak danych dotyczących wpływu leków zubożniających na wchłanianie 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

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 Altein w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących 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. Zaprzerwanie 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 lewetyracetamem 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 możliwości 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

Przedstawiony poniżej profil zdarzeń niepożądanych sporządzono na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych kontrolowanych placebo we wszystkich badanych wskazaniach, w których lewetyracetam podawano w sumie 3 416 pacjentom. Do uzyskanych danych włączono również informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu w otwartych badaniach uzupełniających oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych (dorośli i dzieci) i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku >1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia
Zaburzenia metabolizmu		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie	

i odżywiania			masy ciała	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bóle głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetoza, dyskineza, hiperkineza
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			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.

W kilku przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

## Dzieci i młodzież

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

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

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 i 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-pirolidynoocetowego) 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  $\text{Ca}^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $\text{Ca}^{2+}$  typu N oraz zmniejszając uwalnianie jonów  $\text{Ca}^{2+}$  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 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 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 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 i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) oceniano w badaniu 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% pacjentów.

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, obejmującym 116 pacjentów, z okresem leczenia wynoszącym 5 dni. Pacjenci biorący udział w badaniu stosowali roztwór doustny w dawce dobowej 20 mg/kg mc., 25 mg/kg mc., 40 mg/kg mc. lub 50 mg/kg mc., w zależności od schematu stopniowego zwiększania dawki dla danego wieku. W badaniu stosowano dawki: 20 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększając ją do 40 mg/kg mc./dobę w przypadku niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy oraz 25 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększając ją do 50 mg/kg mc./dobę w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat. Całkowita dawka dobową podawana była w dwóch dawkach podzielonych.

Pierwszorzędowym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobową częstość występowania napadów zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnej 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 rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400 - 1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1000 - 3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56,6% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

W badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną, podawane jednocześnie leki przeciwpadaczkowe mogły być odstawione u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

*Terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.*

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką 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% pacjentów.

*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 kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci z padaczką 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% pacjentów 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 międzyosobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką.

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

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

### Dorośli i młodzież

#### Wchłanianie

Lewetyracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane po 1,3 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 µg/ml, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę,  $C_{max}$  wynosi 43 µg/ml.

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

#### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

Ani lewetyracetam, ani jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (<10%). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, 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 współdziale 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 mniej istotne 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 izoenzymów ludzkiego wątrobowego cytochromu P<sub>450</sub> (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.

## Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu 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 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 klirensiem 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

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

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

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 (w wieku 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. Pozorny klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po doustnym 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 liniowe i proporcjonalne do dawki zwiększanie stężenia maksymalnego i pola pod krzywą. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

##### Niemowlęta i dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 4 lat)

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ] 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  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD przy zastosowaniu dawki 3600  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (*ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level*), wyniosła 3600  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ] i 1200  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, z zastosowaniem dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę. Dawka 1800  $\text{mg}/\text{kg}$  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  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę dla samic i 200  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i pourodzeniowego u szczurów z zastosowaniem dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę. Dawka NOAEL wyniosła  $\geq 1800$   $\text{mg}/\text{kg}$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie produktu Altein zgodnie z informacją o produkcie mogło powodować niepożądany wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Krospowidon (typ B)

Powidon K30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki 250 mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk oczyszczony

Indygotyna, lak (E 132)

#### Otoczka tabletki 500 mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk oczyszczony

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka tabletki 750 mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk oczyszczony

Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka tabletki 1000 mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk oczyszczony

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Altein, 250 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 20, 30, 50, 60, 100 oraz 200 tabletek powlekanych.

Produktu Altein, 500 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 oraz 200 tabletek powlekanych.

Produktu Altein, 750 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 20, 30, 50, 60, 80, 100 oraz 200 tabletek powlekanych.

Produktu Altein, 1000 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 100 oraz 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Tabuk Poland Sp. z o.o.

ul. Rotmistrzowska 1, 02-951 Warszawa



Polska

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

Altein, 250 mg: 20043

Altein, 500 mg: 20044

Altein, 750 mg: 20045

Altein, 1000 mg: 20046

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

25.04.2012

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

22.09.2012