

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam-Generics, 250 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam-Generics, 500 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam-Generics, 750 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam-Generics, 1000 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu  
Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu  
Jedna tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu  
Jedna tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Levetiracetam-Generics, 750 mg, tabletki powlekane: żółcień pomarańczowa, lak aluminiowy FCF (E 110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Niebieskie, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „250” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Żółte, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „500” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletki można podzielić na równe dawki.

Brzoskwińowe, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „750” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletki można podzielić na równe dawki.

Białe lub białawe, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „1000” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletki można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lewetyracetam w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w monoterapii napadów częściowych bez wtórnego uogólnienia lub z wtórnym uogólnieniem u pacjentów od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

Lewetyracetam w postaci tabletek jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych bez wtórnego uogólnienia i z wtórnym uogólnieniem u dorosłych, dzieci i niemowląt od 1. miesiąca życia z padaczką,
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną,
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie:

*Stosowanie w monoterapii u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia*

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

*Terapia wspomagająca u dorosłych (> 18 lat) i młodzieży (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 zwiększać maksymalnie 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.

### Populacje pacjentów:

*Osoby w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)*

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

*Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek*

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta ( $CL_{kr}$ ) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (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:

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

Modyfikowanie 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 częstotliwość dawkowania
Czynność nerek	> 80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie	50 – 79	500 do 1000 mg dwa razy na

czynności		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 dializowani <sup>1</sup>	-	500 do 1000 mg raz na dobę <sup>2</sup>

<sup>1</sup> pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 750 mg.

<sup>2</sup> po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 250 do 500 mg.

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

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

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

$k_s = 0,45$  u niemowląt urodzonych w terminie, w wieku do 1. roku życia;  $k_s = 0,55$  u dzieci w wieku poniżej 13 lat oraz młodzieży płci żeńskiej;  $k_s = 0,7$  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> )	Dawkowanie i częstość stosowania <sup>(1)</sup>	
		Niemowlęta od 1. do poniżej 6. miesięcy	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała od 25 kg do mniejszej niż 50 kg
Czynność nerek	> 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 zaburzenia czynności	50-79	7-14 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 7,0 mg/kg mc. (0,035 do 0,070 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	--	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) raz na dobę <sup>(2),(4)</sup>	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) raz na dobę <sup>(3),(5)</sup>

- <sup>(1)</sup> Roztwór doustny należy stosować w dawkach poniżej 250 mg oraz u pacjentów niemogących połknąć tabletki.
- <sup>(2)</sup> pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 10,5 mg/kg mc.
- <sup>(3)</sup> pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc.
- <sup>(4)</sup> po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 3,5 do 7 mg/kg mc.
- <sup>(5)</sup> po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby modyfikowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, klirens kreatyniny może nie oddawać stopnia niewydolności nerek. Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50 %, w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Dzieci i młodzież:

Lekarz powinien przepisać pacjentowi lek w postaci farmaceutycznej i mocy najbardziej odpowiedniej dla wieku, masy ciała i dawkowania.

Lek w postaci tabletek nie jest dostosowany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W tej grupie wiekowej zalecaną do stosowania postacią jest roztwór doustny. Ponadto dostępne tabletki nie są odpowiednie do dawkowania początkowego u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, u pacjentów niemogących połknąć tabletki oraz przy stosowaniu dawki poniżej 250 mg. We wszystkich wyżej wymienionych przypadkach należy stosować lek w postaci roztworu doustnego.

#### *Monoterapia:*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lewetyracetamu w postaci tabletek w monoterapii u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia.  
Brak jest dostępnych danych.

*Terapia wspomagająca u niemowląt od 6. do 23. miesiąca życia, dzieci (od 2. do 11. roku życia) i młodzieży (od 12. do 17. roku życia) o masie ciała poniżej 50 kg*

U dzieci do lat 6. zalecaną postacią do stosowania jest roztwór doustny.

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 najniższą skuteczną dawkę.

Dawkowanie u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo jak u dorosłych.

Zalecane dawkowanie u niemowląt od 6. miesiąca życia, u dzieci i u 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 mniejszej niż 20 kg leczenie należy rozpoczynać od lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego o stężeniu 100 mg/ml. Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego jest dostępny na rynku.
- <sup>(2)</sup> Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 lub większej kg jest takie samo jak u dorosłych.

*Terapia wspomagająca u niemowląt od 1. do 6. miesiąca życia:*

U niemowląt należy stosować lek w postaci roztworu doustnego.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków. Dawka dobową jest podawana w dwóch równych dawkach podzielonych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zakończenie leczenia

W przypadku, jeśli leczenie preparatem Lewetyracetam Mylan ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie leku (np. u dorosłych i młodzieży o masie ciała większej niż 50 kg zaleca się zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni; u noworodków powyżej 6. miesiąca życia, dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 50 kg zaleca się zmniejszanie dawki o nie więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie; a u noworodków poniżej 6. miesiąca życia zaleca się zmniejszanie dawkowania o nie więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

#### Niewydolność nerek

Stosowanie lewetyracetamu u pacjentów z niewydolnością 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).

#### Samobójstwo

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

Dostępne dane dotyczące dzieci nie sugerują wpływu na wzrastanie i dojrzewanie. Jednak wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i potencjalne macierzyństwo pozostają nieznane.

Bezpieczeństwo i skuteczność u niemowląt chorych na padaczkę w wieku poniżej 1 roku życia nie zostały dokładnie zbadane. Jedynie 35 niemowląt z napadami częściowymi w wieku poniżej 1 roku życia otrzymywało produkt leczniczy, 13 z nich miało mniej niż 6 miesięcy.

Tabletki o mocy 750 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcje nadwrażliwości.

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

##### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z okresu przed wprowadzeniem leku do obrotu, pochodzące z badań klinicznych z udziałem dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wpływa na stężenie w surowicy innych aktualnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe przeciwpadaczkowe produkty lecznicze nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży przyjmujących lewetyracetam w dawkach sięgających 60 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzano żadnych cech klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z padaczką (od 4 do 17 lat) 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 wątrobowe. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

##### Probenecyd

Wykazano, że probenecyd (stosowany w dawce 500 mg cztery razy na dobę), lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych 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, a wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze aktywnie wydzielane przez nerki, np. NLPZ, sulfonamidy czy metotreksat, nie jest znany.

##### 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 nie zmienione. 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 kwas

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 lewetyracetamu w czasie ciąży oraz 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 ciąży (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży, stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzeszanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, które 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 związanego 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 występowania różnic w osobniczej wrażliwości u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności pacjentom wykonującym czynności złożone, np.: podczas prowadzenia pojazdów czy 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 działań niepożądanych sporządzono na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych kontrolowanych placebo we wszystkich badanych wskazaniach, których lewetyracetam podawano w sumie 3416 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 powyżej 1. miesiąca życia) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz 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  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja narządów i układów MeDRA	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	nieżyt nosa i gardła			zakażenia



Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	Pancytopenia neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zwiększenie masy ciała, utrata masy ciała	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość / agresja, niepokój, bezsenność, nerwowość / drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze zaburzenia psychotyczne, nieprawidłowe zachowanie, omamy (gniew, splątanie, napady paniki, labilność emocjonalna / zmiany nastroju, pobudzenie	Samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, bole głowy	Drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, śpiączka, drżenie	Niepamięć zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji / ataksja, parestezje, zaburzenia uwagi	choreoatetoza, dyskinezy, hiperkineza
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, wyprysk, świąd	Toksyczna martwica rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Oslabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia / zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz	

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 niektórych przypadkach pancytopenii obserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

### Dzieci i młodzież

W kontrolowanych placebo i otwartych badaniach rozszerzonych z zastosowaniem lewetyracetamu uczestniczyło łącznie 190 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat, w tym 60 pacjentów było leczonych w badaniach kontrolowanych placebo. W grupie wiekowej od 4 do 16 lat w badaniach kontrolowanych placebo oraz otwartych badaniach rozszerzonych łącznie 645 pacjentów było leczonych lewetyracetamem. Wśród tych pacjentów 233 uczestniczyło w badaniach kontrolowanych placebo. Dla obu grup wiekowych włączono również informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu.

. Profil działań niepożądanych lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych (dorośli i dzieci) i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki. Wyniki bezpieczeństwa stosowania u dzieci w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo były zgodne z profilem bezpieczeństwa lewetyracetamu u dorosłych z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zaburzeń zachowania i zaburzeń psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat stwierdzano częściej niż w innych przedziałach wiekowych lub w ogólnym profilu bezpieczeństwa: wymioty (bardzo często, 11,2%), pobudzenie (często, 3,4%), zmiany nastroju (często, 2,1%), chwiejność emocjonalną (często, 1,7%), agresję (często, 8,2 %), zaburzenia zachowania (często, 5,6%) i letarg (często, 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat, stwierdzano częściej niż w innych grupach wiekowych lub w ogólnym profilu bezpieczeństwa: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji (często, 3,3%).

W kontrolowanym placebo badaniu typu „non-inferiority” z zastosowaniem podwójnie ślepej próby dotyczącej bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu oceniano poznawcze i neuropsychologiczne skutki lewetyracetamu u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że skuteczność lewetyracetamu nie różniła się od placebo (nie była gorsza) w odniesieniu do zmiany od wartości początkowej wg Leiter-R dla zestawu Pamięci i Uwagi oraz wyniku Memory Screen Composite w populacji zgodnej z protokołem badania. U pacjentów leczonych lewetyracetamem z powodu agresywnego zachowania wyniki związane z funkcjonowaniem behawioralnym i emocjonalnym, mierzone w wystandaryzowany i systematyczny sposób z wykorzystaniem sprawdzonej metody (CBCL - Lista Zachowań Dziecka Achenbacha – Achenbach Child Behaviour Checklist) wykazały pogorszenie. Jednakże u pacjentów, którzy w długoterminowym otwartym badaniu obserwacyjnym otrzymywali lewetyracetam, nie zaobserwowano pogorszenia średnich wyników funkcjonowania behawioralnego i emocjonalnego, a w szczególności oceny agresywnego zachowania nie były gorsze od wartości wyjściowych.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Po przedawkowaniu lewetyracetamu obserwowano senność, pobudzenie, agresję, zaburzenia świadomości, depresję oddechową i śpiączkę.

### Postępowanie po przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Nie istnieje swoista odtrutka dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania ma charakter leczenia objawowego i można zastosować hemodializę. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu i 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 piroolidonu (S-enancjomer amidu kwasu  $\alpha$ -etylo-2-oxy-1-pirolidynooctowego) chemicznie niespokrewnioną ze znanymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się jednak różnić od mechanizmu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórek ani nie wpływa na prawidłową neurotransmisję.

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 w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neuroprzekazników. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z siłą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. Obserwacja ta wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się przyczyniać do mechanizmu działania przeciwpadaczkowego tego produktu leczniczego.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed napadami w wielu zwierzęcych modelach napadów częściowych i pierwotnie uogólnionych bez wywierania działania prodrgawkowego. Główny metabolit nie wykazuje aktywności farmakologicznej.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG i odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych bez wtórnego uogólnienia i z wtórnym uogólnieniem u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 1. miesiąca życia z padaczką*

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w warunkach 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. Analiza danych połączonych w jedną pulę wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 50% zmniejszenie częstotliwości występowania napadów częściowych w tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej, przy niezmienniej dawce (12/14 tygodni) wyniósł 27,7%, 31,6% i 41,3% w przypadku pacjentów leczonych lewetyracetamem w dawce 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg oraz 12,6% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci i młodzieży (od 4 do 16 lat) oceniano w kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 198 pacjentów, w którym okres leczenia trwał 14 tygodni. W badaniu tym pacjenci otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych).

Zmniejszenie częstotliwości napadów częściowych w tygodniu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzono u 44,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6%

pacjentów otrzymujących placebo. Przy długotrwałym kontynuowaniu leczenia u 11,4% pacjentów stwierdzono ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy, a u 7,2% – na co najmniej rok.

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci i młodzieży (od 1. miesiąca do mniej niż 4. roku życia) oceniano w kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 116 pacjentów, w którym okres leczenia trwał 5 dni. W badaniu tym lewetyracetam podawano w postaci roztworu doustnego w dawce dobowej wynoszącej 20 mg/kg mc, 25 mg/kg mc, 40 mg/kg mc lub 50 mg/kg mc – w zależności od schematu zwiększania dawkowania zależnego od wieku. W badaniu tym zastosowano następujące schematy zwiększania dawkowania: dawkę 20 mg/kg mc./dobę zwiększano do 40 mg/kg mc/dobę u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy, a dawkę 25 mg/kg mc/dobę zwiększano do 50 mg/kg/dobę u niemowląt i dzieci od 6 miesięcy do poniżej 4 lat. Całkowita dawka dobową była podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Głównym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów reagujących na leczenie (czyli odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej 50% zmniejszenie częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości wyjściowych średniej całodobowej ustalanej w warunkach centralnego zaślepienia przez lekarza na podstawie 48-godzinnej zapisu wideo-EEG. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których dostępne były co najmniej 24 godziny zapisu wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i w okresie oceny. U 43,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6% pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Uzyskane wyniki wykazywały spójność we wszystkich grupach wiekowych. Przy długotrwałym kontynuowaniu leczenia u 8,6% pacjentów stwierdzono ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy, a u 7,8% – na co najmniej rok.

*Monoterapia w leczeniu napadów częściowych bez wtórnego uogólnienia i z wtórnym uogólnieniem u pacjentów od 16. roku życia ze świeżo rozpoznaną padaczką*

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu porównawczym typu „non-inferiority” prowadzonym w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu (karbamazepina CR) u 576 pacjentów z wieku co najmniej 16 lat ze świeżo lub niedawno rozpoznaną padaczką. Warunkiem udziału w badaniu było występowanie nieprovokowanych napadów częściowych lub uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400-1200 mg/dobę lub grupy otrzymującej lewetyracetam w dawce 1000-3000 mg/dobę, przy czym czas trwania leczenia wynosił – w zależności od odpowiedzi – maksymalnie 121 tygodni. Sześciomiesięczny okres bez napadów uzyskano u 73,0% pacjentów leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna między terapiami wyniosła 0,2% (95% CI od -7,8 do 8,2). U ponad połowy pacjentów nie stwierdzano napadów przez 12 miesięcy (u 56,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 58,5% pacjentów leczonych karbamazepiną CR).

W badaniu odzwierciedlającym warunki codziennej praktyki klinicznej, równolegle podawane leki przeciwpadaczkowe można było odstawić u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wspomagające lewetyracetamem (u 36 dorosłych pacjentów spośród 69).

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym, kontrolowanym placebo, badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku co najmniej 12 lat chorych na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami mioklonicznymi wchodzącymi w skład różnych zespołów klinicznych. U większości pacjentów występowała młodzieńcza padaczka miokloniczna. W badaniu tym dawka lewetyracetamu wynosiła 3000 mg/dobę i podawana była w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50 % lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzono u 58,3% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 23,3% pacjentów otrzymujących placebo. Przy długotrwałym kontynuowaniu leczenia u 28,6% pacjentów

stwierdzono ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy, a u 21,0% – na co najmniej rok.

*Terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną*

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo, badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci z idiopatyczną padaczką uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PUNTK) wchodzącymi w zakres różnych zespołów klinicznych (młodzieńczej padaczki mioklonicznej, młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczki z napadami nieświadomości lub padaczki z napadami *grand mal* występujących po przebudzeniu się). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży lub 60 mg/kg mc/dobę u dzieci, podawananej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie częstotliwości PUNTK w tygodniu o co najmniej 50% stwierdzono u 72,2% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 45,2% pacjentów otrzymujących placebo. Przy długotrwałym kontynuowaniu leczenia u 47,4% pacjentów stwierdzono ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy, a u 31,5% na co najmniej rok.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością i przenikalnością. Profil farmakokinetyczny lewetyracetamu ma charakter liniowy i cechuje go mała zmienność wewnątrz- i międzypersoniczna. Podanie wielokrotne nie zmienia klirensu leku. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą czy rytmem okołodobowym. Profil farmakokinetyczny lewetyracetamu u zdrowych ochotników i chorych na padaczkę jest podobny.

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

### Dorośli i młodzież

#### Wchłanianie

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

Stężenie maksymalne w osoczu (C<sub>max</sub>) jest osiągnięte po 1,3 godziny po podaniu. Stan stacjonarny osiągnięty jest po dwóch dobach podawania w schemacie dawkowania dwa razy na dobę.

W przypadku podania jednorazowej dawki 1000 mg stężenie maksymalne (C<sub>max</sub>) wynosi zazwyczaj 31 µg/ml, a w przypadku podawania wielokrotnego dawki 1000 mg dwa razy na dobę – 43 µg/ml.

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

#### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących dystrybucji leku do tkanek u ludzi.

Zarówno lewetyracetam jak i jego główny metabolit, nie wiążą się w stopniu istotnym z białkami osocza (stopień wiązania wynosi <10%). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5-0,7 l/kg, czyli jest ona 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 lewetyracetamu, ucb L057, nie zachodzi przy współdziałaniu wątrobowych izoenzymów cytochromu P<sub>450</sub>. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzano w dużej liczbie tkanek, w tym w krwinkach. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

Zidentyfikowano także dwa inne metabolity. Jeden z nich powstaje przez hydroksylację pierścienia piroolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia piroolidynowego (0,9% dawki). Inne niezidentyfikowane związki stanowiły jedynie 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 P<sub>450</sub> (CYP 3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) oraz aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetyracetam nie wywierał wpływu lub wywierał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 i UGT1A1. Lewetyracetam powodował niewielką 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 u osób dorosłych wynosi  $7 \pm 1$  godz. i nie wykazuje różnic w zależności od dawki, drogi podawania ani od tego, czy podawany jest w dawce pojedynczej czy wielokrotnej. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 ml/min/kg.

Główną drogę wydalania stanowi wydalanie z moczem – drogą tą wydalana się średnio 95% dawki (około 93% dawki zostaje wydalone w ciągu 48 godzin). Z kałem wydalanych jest jedynie 0,3% podanej dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin, całkowite wydalanie z moczem lewetyracetamu i jego głównego metabolitu stanowi odpowiednio 66% i 24% dawki.

Klirens nerkowy lewetyracetamu wynosi 0,6 ml/min/kg, a ucb L057 – 4,2 ml/min/kg, co wskazuje na to, że lewetyracetam jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następczą reabsorpcją cewkową, oraz na to, że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie cewkowe oprócz filtracji kłębuszkowej. Wydalanie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensem kreatyniny.

## Osoby w podeszłym wieku

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

## Zaburzenie czynności nerek

Pozorny całkowity klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej lewetyracetamu zależnie od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U dorosłych pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosi około 25 godzin pomiędzy dializami i 3,1 godziny podczas dializy. Podczas typowej czterogodzinnej dializy z organizmu usuwane jest zwykle 51% lewetyracetamu.

#### Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniem czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian klirensu lewetyracetamu. U większości pacjentów 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. roku życia)

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg) dzieciom chorym na padaczkę (w wieku od 6 do 12 lat) okres półtrwania lewetyracetamu wynosił 6,0 godzin. Klirens pozorny przeliczony na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po podaniu wielokrotnym dawki (20-60 mg/kg) dzieciom chorym na padaczkę (w wieku od 4 do 12 lat) lewetyracetam ulegał szybkiemu wchłanianiu. Stężenie maksymalne w osoczu stwierdzane było w okresie od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Obserwowano proporcjonalne zwiększanie wchłaniania liniowego i dawki dla stężenia maksymalnego i obszaru pod krzywą. Okres połowicznej eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens pozorny wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

##### Niemowlęta i dzieci (od 1. miesiąca do 4. roku życia)

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

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

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

### **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.

Działania niepożądane obserwowane u szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, przy podobnej jak u ludzi ekspozycji, których nie stwierdzano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmują zmiany w wątrobie wskazujące na reakcje adaptacyjne, takie jak zwiększenie masy ciała i przerost środkowej części zrazika, nacieczenie tłuszczowe oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu krwi.

Nie obserwowano negatywnego wpływu na płodność i zdolność rozrodczą u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek sięgających 1800 mg/kg/dobę [6 razy większych od maksymalnej

zalecanej dawki dobowej dla ludzi (*ang. MHRD*) w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ] u rodziców i w pokoleniu F1 .

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetal development*) na szczurach przy zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dobę}$ . Tylko w jednym z dwóch badań EFD, przy zastosowaniu dawki 3600  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dobę}$ , obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian i niewielkich nieprawidłowości dotyczących szkieletu. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (*ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level*), wynosiła 3600  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę w przypadku ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu (*ang. MRHD, maximum recommended human daily dose*), na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ] i 1200  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę w przypadku płodów.

Przeprowadzono cztery badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach przy zastosowaniu 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 i szkieletowego. Dawka NOAEL wynosiła  $<200$   $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę w przypadku ciężarnych samic szczurów i 200  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę w przypadku płodów (równoważna maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego na szczurach przy zastosowaniu lewetyracetamu w dawkach 0, 350 i 1800  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę. Dawka NOAEL wyniosła  $\geq 1800$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{dobę}$  w przypadku samic F0 oraz w przypadku przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1 do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (sześciokrotność dawki MRHD w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Pozostałe składniki leku Levetiracetam-Lupin, 250 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej:

Opadry 84F80803:  
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Makrogol 6000  
Talk  
Indygotyna, lak aluminiowy (E 132)

Pozostałe składniki leku Levetiracetam-Lupin, 500 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana



Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej:

Opadry 84F82508:  
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Makrogol 6000  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Pozostałe składniki leku Levetiracetam-Lupin, 750 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej:

Opadry 84F84674:  
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Makrogol 6000  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żółcień pomarańczowa, lak aluminiowy (E 110)

Pozostałe składniki leku Levetiracetam-Lupin, 1000 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki powlekanej:

Opadry 84F58775:  
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Makrogol 6000  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC zawierające po 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

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

[Generics \[UK\] Limited](#)  
[Station Close](#)  
[Potters Bar](#)  
[Hertfordshire EN6 1TL](#)  
[Wielka Brytania](#)

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

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

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

Lipiec 2012