

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lewetyracetam PMCS, 250 mg, tabletki powlekane.
Lewetyracetam PMCS, 500 mg, tabletki powlekane.
Lewetyracetam PMCS, 750 mg, tabletki powlekane.
Lewetyracetam PMCS, 1000 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lewetyracetam PMCS, 250 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu.

Lewetyracetam PMCS, 500 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu.

Lewetyracetam PMCS, 750 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 0,22 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Lewetyracetam PMCS, 1000 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lewetyracetam PMCS, 250 mg, tabletki powlekane: niebieskie, podłużne (12,9 x 6,0 mm), z wytłoczonym kodem „250” i rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Lewetyracetam PMCS, 500 mg, tabletki powlekane: żółte, podłużne (16,5 x 7,6 mm), z wytłoczonym kodem „500” i rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Lewetyracetam PMCS, 750 mg, tabletki powlekane: różowe, podłużne (18,8 x 8,7 mm), z wytłoczonym kodem „750” i rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Lewetyracetam PMCS, 1000 mg, tabletki powlekane: białe, podłużne (22,7 x 10,7 mm), z wytłoczonym kodem „1000” i rowkiem dzielącym na jednej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lewetyracetam PMCS jest wskazany do stosowania w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt Lewetyracetam PMCS 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 wynosi 250 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach dawkę należy zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę można ponownie zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę w zależności od reakcji na leczenie. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

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

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

Następnie należy skorygować $CL_{kr.}$ o powierzchnię ciała (*ang. BSA – body surface area*) według poniższego wzoru:

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

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

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

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 750 mg.

⁽²⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca od 250 mg do 500 mg.

U dzieci z zaburzoną czynnością nerek dawki lewetyracetamu należy dostosować w zależności od czynności nerek, ponieważ klirens lewetyracetamu jest z nią związany. Niniejsze zalecenie powstało na podstawie badania przeprowadzonego u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

U młodszej młodzieży, dzieci i niemowląt klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m² można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartz):

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

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 ²)	Dawka i częstość podawania	
		Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy	Niemowlęta od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	> 80	7 do 21 mg/kg dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie czynności	50-79	7 do 14 mg/ kg dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	< 30	3,5 do 7 mg/kg dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci poddawani dializie	-	7 do 14 mg/kg raz na dobę ⁽¹⁾⁽³⁾	10 do 20 mg/kg raz na dobę ⁽²⁾⁽⁴⁾

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 10,5 mg/kg.

⁽²⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg.

⁽³⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca od 3,5 do 7 mg/kg.

⁽⁴⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca od 5 do 10 mg/kg.

Pacjenci z zaburzeniami 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 doszacować 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 m².

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. Produkt w postaci roztworu doustnego 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 niezdolnych do połykania tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować produkt 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

Produkt w postaci roztworu doustnego jest postacią zalecaną do stosowania u dzieci i młodzieży 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. Nie należy zwiększać ani zmniejszać dawki o więcej niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, i nie należy dokonywać tych zmian częściej niż 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 ⁽¹⁾	60 mg dwa razy na dobę	180 mg dwa razy na dobę
10 kg ⁽¹⁾	100 mg dwa razy na dobę	300 mg dwa razy na dobę
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
25 kg ⁽¹⁾	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

⁽¹⁾ U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie za pomocą odpowiedniej postaci farmaceutycznej (np. roztworu doustnego).

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

Terapia wspomagająca u niemowląt 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

Przerwanie leczenia

W przypadku, gdy leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu (np. dorośli i młodzież o masie ciała 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: nie należy zmniejszać dawki o więcej niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): nie należy zmniejszać dawki o więcej niż o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie).

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczna modyfikacja dawki przy podawaniu produktu Lewetyracetam PMCS. 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.

Z tego względu 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 wykazują wpływu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i potencjalny wpływ na płodność pozostają nieznane.

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

Substancje pomocnicze

Produkt Lewetyracetam PMCS, 750 mg tabletki powlekane zawiera barwnik 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 produktu do obrotu, pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Tak jak u dorosłych, u pacjentów pediatrycznych przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc./dobę nie zaobserwowano dowodów na istnienie klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu w stanie stacjonarnym w surowicy. Dane wskazywały jednak na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Probenecyd

Wykazano, że probenecyd, (500 mg cztery razy na dobę), lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalane 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 endokrynnego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmiennione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmienniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Brak danych dotyczących wpływu leków zobojętniających kwas żołądkowych na wchłanianie lewetyracetamu.

Leki przeczyszczające

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

Pokarm i alkohol

Pokarm nie zmieniał stopnia wchłaniania lewetyracetamu, ale szybkość wchłaniania była nieznacznie zmniejszona.

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu, pochodzące z licznych rejestrów ciąż dokumentują przebieg ciąży u ponad 1000 kobiet przyjmujących lewetyracetam w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Ogólnie dane te nie wskazują na istotne zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych wad rozwojowych, jednak nie można całkowicie wykluczyć działania teratogenne. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego należy rozważyć stosowanie monoterapii. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Lewetyracetam PMCS w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to klinicznie 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 stanu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić

odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzestanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego, dlatego karmienie piersią nie jest zalecane. Jeżeli jednak konieczne jest leczenie podczas karmienia piersią, uwzględniając znaczenie karmienia piersią, należy 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 urządzeń mechanicznych w ruchu.

Z powodu możliwości różnic w osobniczej wrażliwości, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, u niektórych pacjentów może wystąpić sennaść lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu pacjentom wykonującym czynności złożone zaleca się ostrożność np.: podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie zostanie potwierdzone, że zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności nie jest zaburzona.

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, sennaść, 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 >1 miesiąca) 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Rzadko: infekcje

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: małopłytkowość, leukopenia

Rzadko: pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza

- Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS)

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

Rzadko: hiponatremia

- Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość

Niezbyt często: próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, napady złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie

Rzadko: samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia

- Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, ból głowy

Często: drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie

Niezbyt często: niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezje, zaburzenia koncentracji uwagi

Rzadko: choreoatetozja, dyskineza, hiperkineza

- Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie

- Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

- Zaburzenia żołądka i jelit

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

Rzadko: zapalenie trzustki

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Niezbyt często: łysienie, wyprysk, świąd

Rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, ból mięśni

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia i (lub) zmęczenie

- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: 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. Sześćdziesiąt (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 typu non-inferiority z udziałem u dzieci i młodzieży prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku 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 Leitnera-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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, w tym z możliwością zastosowania hemodializy. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14.

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną piperidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksyo-1-piperidynoocetowego) chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, lecz wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i β -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 i odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką:

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach 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. Analiza zbiorcza wykazała, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do stanu wyjściowego, podczas stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%; 31,6% i 41,3% dla dawek 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo – 12,6%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do 16 lat) oceniano w badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, u 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 ze stanem wyjściowym, stwierdzono u 44,6% dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 7,2% chorych.

Skuteczność lewetyracetamu u pacjentów w wieku dziecięcym (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepej próbą z grupą kontrolną placebo, u 116 pacjentów, z okresem leczenia wynoszącym 5 dni. Pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali 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 dawkę 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 dobowo podawana była w dwóch dawkach podzielonych.

Pierwszorzędownym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobowo częstość występowania napadów częściowych zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnej zapisu wideo-EEG przez wyznaczoną odgórnie osobę podlegającą procedurom podwójnie ślepej próby. 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 typu non-inferiority prowadzonym w równoległych grupach 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 między lekami wyniosła

0,2% (95% CI: -7,8 do 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% chorych.

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, cierpiących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami *grand mal* występującymi po przebudzeniu). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i dobrze przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną. 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 u dorosłych i dzieci pomiędzy stężeniem w ślinie i w osoczu (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wahał się od 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek 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 $\mu\text{g/ml}$, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę C_{max} wynosi 43 $\mu\text{g/ml}$. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania 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 współdziałaniu wątrobowych izoenzymów cytochromu P450. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

Wykazano *in vitro*, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P₄₅₀ (CYP 3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetyracetam nie wywierał wpływu lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną indukcję CYP2B6 i CYP3A4. Dane *in vitro* i dane dotyczące interakcji *in vivo* z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, digoksyną i warfaryną wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej indukcji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje produktu Lewetyracetam PMCS z innymi substancjami lub innych substancji z produktem są mało prawdopodobne.

Wydalenie

Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7 ± 1 godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania ani 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

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

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

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

Niemowlęta i dzieci (od 1 miesiąca do 4 lat)

Po podaniu pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) 100 mg/ml roztworu doustnego dzieciom chorym na padaczkę (od 1 miesiąca do 4 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne w osoczu 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 klirensem (klirens wzrastał wraz ze zwiększeniem 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 na podstawie typowych farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi.

U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy po podobnej jak u ludzi ekspozycji obserwowano działania niepożądane, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Objawy te obejmują zmiany w wątrobie, wskazujące na reakcje

adaptacyjne, tj. zwiększenie masy i przerost środkowej części zrazika, nacieczenie tłuszczowe oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu.

Nie zaobserwowano działań niepożądanych wpływających na płodność lub reprodukcję u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę [6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (*ang. MRHD, maximum recommended human daily dose*) w przeliczeniu na mg/m²] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetal development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD przy zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (*ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level*), wynosiła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów (12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m²) i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL wyniosła <200 mg/kg mc./dobę dla samic i 200 mg/kg mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów przy zastosowaniu dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka NOAEL wyniosła ≥ 1800 mg/kg mc./dobę dla samic F0 i dla przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

W badaniach na zwierzętach, na noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki (wspólny dla wszystkich mocy):

Skrobia kukurydziana

Powidon (K 30)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Talk

Otoczka tabletek 250 mg: Opadry 85F20694:

Makrogol 3350

Indygotyna, lak (E 132)

Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Otoczka tabletek 500 mg: Opadry 85F32004:

Makrogol 3350

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

Otoczka tabletek 750 mg: Opadry 85F23452:
Makrogol 3350
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

Otoczka tabletek 1000 mg: Opadry 85F18422:
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC-PVC/PVdC/Al, w tekturowym pudełku.
Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Lewetyracetam PMCS, 250 mg tabletki powlekane: opakowanie kartonowe zawierające 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 100 (10x10) i 200 (20x10) tabletek powlekanych.
Lewetyracetam PMCS, 500 mg tabletki powlekane: opakowanie kartonowe zawierające: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 100 (10x10), 120 (12x10) i 200 (20x10) tabletek powlekanych.
Lewetyracetam PMCS, 750 mg tabletki powlekane: opakowanie kartonowe zawierające 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 80 (8x10), 100 (10x10) i 200 (20x10) tabletek powlekanych.
Lewetyracetam PMCS, 1000 mg tabletki powlekane: opakowanie kartonowe zawierające 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10), 60 (6x10), 100 (10x10) i 200 (20x10) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS. Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praga 4, Republika Czeska

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

20181 – Lewetyracetam PMCS, 250 mg

20182 – Lewetyracetam PMCS, 500 mg

20183 – Lewetyracetam PMCS, 750 mg

20184 – Lewetyracetam PMCS, 1000 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23.05.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.05.2014