

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane:  
Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu

Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane:  
Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu

Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane:  
Każda tabletka powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu

Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane:  
Każda tabletka powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane:  
Niebieska, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „87” po drugiej stronie.  
Rowek tylko ułatwia przełamanie dla łatwego połknięcia ale nie dzieli na równe dawki.

Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane:  
Żółta, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „88” po drugiej stronie.  
Tabletka podzielna na dwie równe dawki. Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane:  
Pomarańczowa, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „90” po drugiej stronie.  
Rowek tylko ułatwia przełamanie dla łatwego połknięcia ale nie dzieli tabletki na równe dawki.

Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane:  
Biała, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „91” po drugiej stronie.  
Tabletka podzielna na dwie równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lewetyracetam jest wskazany do stosowania w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Lewetyracetam jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych,

- dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca życia 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 i należy ją zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę po dwóch tygodniach. 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: dorośli ( $\geq 18$  lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej*

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

### Specjalne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

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

*Zaburzenia czynności nerek*

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka początkowa 750 mg

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

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

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

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

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

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

| Grupa                                                     | Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dawka i częstość stosowania <sup>(1)</sup>                                     |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                                                  | Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy                                          | Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg |
| Czynność prawidłowa                                       | > 80                                             | 7 do 21 mg/kg mc. (0,07 do 0,21 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                    | 10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                                 |
| Niewielkie zaburzenie czynności                           | 50-79                                            | 7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                    | 10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                                 |
| Umiarkowane zaburzenie czynności                          | 30-49                                            | 3,5 do 10,5 mg/kg mc. (0,035 do 0,105 ml/kg mc.) dwa razy na dobę              | 5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                                  |
| Ciężkie zaburzenie czynności                              | < 30                                             | 3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                  | 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę                                  |
| Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie | -                                                | 7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) jeden raz na dobę <sup>(2)(4)</sup> | 10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę <sup>(3)(5)</sup>              |

<sup>(1)</sup> W przypadku dawek mniejszych niż 250 mg oraz pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, należy stosować lewetyracetam roztwór doustny.

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

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

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

<sup>(5)</sup> Po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.)

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, klirens kreatyniny może nie oddawać w pełni stopnia rzeczywistej, współistniejącej niewydolności nerek. Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50 %, w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### *Dzieci i młodzież*

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

Forma tabletki nie jest odpowiednia do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Lewetyracetam roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała poniżej 25 kg, dla pacjentów nie mogących połknąć tabletki lub przy podaniu dawki mniejszej niż 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować lewetyracetam roztwór doustny.

### *Monoterapia*

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

Brak dostępnych danych.

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

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

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Nie należy zwiększać ani zmniejszać dawki o więcej niż 10 mg/kg dwa razy na dobę i nie należy dokonywać tych zmian częściej niż raz na 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 miesiąca życia, dzieci i młodzieży:*

| Masa ciała              | Dawka początkowa:<br>10 mg/kg mc. dwa razy na dobę | Dawka maksymalna:<br>30 mg/kg mc. dwa razy na dobę |
|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>     | 60 mg (0,6 ml) dwa razy na dobę                    | 180 mg (1,8 ml) dwa razy na dobę                   |
| 10 kg <sup>(1)</sup>    | 100 mg (1 ml) dwa razy na dobę                     | 300 mg (3 ml) dwa razy na dobę                     |
| 15 kg <sup>(1)</sup>    | 150 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę                   | 450 mg (4,5 ml) dwa razy na dobę                   |
| 20 kg <sup>(1)</sup>    | 200 mg (2 ml) dwa razy na dobę                     | 600 mg (6 ml) dwa razy na dobę                     |
| 25 kg                   | 250 mg dwa razy na dobę                            | 750 mg dwa razy na dobę                            |
| od 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg dwa razy na dobę                            | 1500 mg dwa razy na dobę                           |

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

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

*Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy.*

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 lewetyracetam lub inne związki pochodne pirolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą patrz punkt 6.1.

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

#### Zakończenie podawania

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

#### Niewydolność nerek

Podawanie lewetyracetamu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek może powodować konieczność odpowiedniego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ocenę czynności nerek przed ustaleniem odpowiedniej dawki (patrz punkt 4.2).

#### Samobójstwa

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

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną 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 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, otrzymywało ten produkt leczniczy w badaniach klinicznych, 13 z nich było w wieku < 6 miesięcy.

#### Substancje pomocnicze

Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane:

Substancje pomocnicze:

Tabletki zawierają żółcień pomarańczową E110 mogąca powodować reakcje alergiczne.

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

#### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z okresu przed wprowadzeniem do obrotu, pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych wskazują, że lewetyracetam nie wywiera wpływu na stężenie w surowicy, innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

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

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

#### Probenecyd

Wykazano, że probenecyd (podawany 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. 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

Brak danych dotyczących wpływu leków zobojętniających 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

Nie ma 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 i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podobnie, jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą).

W przypadku kobiet w ciąży, stosujących lewetyracetam, należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzymanie 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 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 mechanicznych 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 senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu, pacjentom wykonującym czynności złożone, zaleca się ostrożność np.: podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt > 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

| Klasyfikacja układów i narządów wg Medard                      | Częstość występowania                  |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Bardzo często                          | Często                                                                                    | Niezbyt często                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rzadko                                                                  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | zakażenia                                                               |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             |                                        |                                                                                           | małopłytkowość, leukopenia <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     | pancytopenia <sup>(1,2)</sup> , neutropenia <sup>(1)</sup>              |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            |                                        | Jadłowstręt                                                                               | zmniejszenie masy ciała <sup>(1)</sup> , zwiększenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                               |                                                                         |
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                        | depresja, wrogość lub agresywność, lęk <sup>(1)</sup> , bezsenność, nerwowość, drażliwość | próby samobójcze <sup>(1)</sup> , myśli samobójcze <sup>(1)</sup> , zaburzenia psychiatryczne <sup>(1)</sup> , zaburzenia zachowania <sup>(1)</sup> , omamy <sup>(1)</sup> , uczucie złości <sup>(1)</sup> , splątanie <sup>(1)</sup> , chwiejność emocjonalna (wahania nastroju}, pobudzenie | samobójstwo <sup>(1)</sup> , zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | senność, bóle głowy                    | drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie | niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów (ataksja), parestezja <sup>(1)</sup> , zaburzenia koncentracji uwagi                                                                                                                                                             | choreoatetoza <sup>(1)</sup> , dyskineza <sup>(1)</sup> , hyperkinezja  |
| Zaburzenia oka                                                 |                                        |                                                                                           | podwójne widzenie, niewyraźne widzenie                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                         |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |                                        | zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                         |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                        | Kaszel                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                         |
| Zaburzenia                                                     |                                        | ból brzucha,                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zapalenie trzustki <sup>(1)</sup>                                       |

|                                                                                         |  |                                        |                                                        |                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| żołądka i jelit                                                                         |  | biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności |                                                        |                                                                                                                                        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                                    |  |                                        | nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych <sup>(1)</sup> | niewydolność wątroby <sup>(1)</sup> , zapalenie wątroby <sup>(1)</sup>                                                                 |
| Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej                                                    |  | Wysypka                                | łysienie <sup>(1)</sup> , wyprysk, świąd               | martwica toksyczno-rozplywna naskórka <sup>(1)</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>(1)</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>(1)</sup> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                                       |  |                                        | osłabienie mięśni, ból mięśni                          |                                                                                                                                        |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                             |  | Astenia (zmęczenie)                    |                                                        |                                                                                                                                        |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                               |  |                                        | Urazy                                                  |                                                                                                                                        |
| <sup>(1)</sup> Działania niepożądane dodane po wprowadzeniu produktu do obrotu.         |  |                                        |                                                        |                                                                                                                                        |
| <sup>(2)</sup> W kilku przypadkach zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego. |  |                                        |                                                        |                                                                                                                                        |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania topiramatu i lewetyracetamu.

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

#### Dzieci i młodzież

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

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

Badanie u dzieci i młodzieży, zaprojektowane w celu wykazania, że produkt leczniczy nie jest gorszy (*ang. non-inferiority*), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychologiczne 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 Leitera-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 pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów, dotyczących zachowań agresywnych, nie były gorsze od wartości wyjściowych.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

### Postępowanie po przedawkowaniu

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu  $\alpha$ -etylo-2-oksyl-pirolidyno-octowego) chemicznie nie powiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

### Mechanizm działania

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

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $\text{Ca}^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $\text{Ca}^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $\text{Ca}^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się 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 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 chroni 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/odpowieź 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 porównawczych, kontrolowanych placebo, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem dawek dobowych wynoszących 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, z okresem leczenia do 18 tygodni. Zsumowane dane wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50 % lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, w okresie stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7 %; 31,6 % i 41,3 % dla dawek 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo – 12,6 %.

### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci, (od 4 do 16 lat), oceniano w badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach dobowych).

Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50 % lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6 % dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6 % pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4 % pacjentów, a na rok lub dłużej, u 7,2 % chorych.

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

Pierwszorzędownym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobową częstość występowania napadów zmniejszyła się o  $\geq 50$  % w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnej zapisu wideo-EEG przez osobę podlegającą procedurom podwójnie ślepej próby, wyznaczoną odgórnie. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 24-godzinne badanie wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i okresach oceny. U 43,6 % pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6 % pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wyniki te są zgodne w całej grupie wiekowej. W przypadku kontynuacji leczenia długookresowego u 8,6 % pacjentów napady nie występowały przez co najmniej 6 miesięcy, a u 7,8 % pacjentów napady nie występowały przez co najmniej rok.

*Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.*

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR,) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400-1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1000 – 3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0 % leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8 % pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2 % (95 % CI: -7,8 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 zareagowali na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, cierpiących na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami mioklonicznymi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50 % lub więcej, stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3 % pacjentów przyjmujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6 % pacjentów, a na rok lub dłużej, u 21,0 % chorych.

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i dobrze przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i między-osobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników

i u pacjentów z padaczką.

Ze względu na fakt, że wchłanianie jest całkowite i ma przebieg liniowy, można przewidzieć stężenie lewetyracetamu w osoczu na podstawie dawki doustnej lewetyracetamu, wyrażonej w mg/kg masy ciała. 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 ( $C_{max}$ ) jest osiągane po 1,3 godz. po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę.

Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynosi zazwyczaj 31 µg/ml, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę,  $C_{max}$  wynosi 43 µg/ml.

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

#### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

Zarówno lewetyracetam jak również jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (< 10 %).

Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

#### Metabolizm

U ludzi, lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu. Główny szlak metabolizmu (24 % dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy współdziale wątrobowych izoenzymów cytochromu P<sub>450</sub>. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym, w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

*In vitro*, wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu 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 miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną indukcję CYP2B6 i CYP3A4. Dane *in vitro* i dane dotyczące interakcji *in vivo* z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, digoksyną i warfaryną wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej indukcji

enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub *vice versa* są mało prawdopodobne.

### Wydalenie

Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi  $7 \pm 1$  godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania lub po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 ml/min/kg mc.

Główną drogę wydalenia stanowi wydalenie z moczem, średnio 95 % dawki (około 93 % dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalenie z kałem stanowi tylko ok. 0,3 % dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin, całkowite wydalenie 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 następującą reabsorpcją kanalikową oraz, że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe, niezależnie od filtracji kłębuszkowej. Wydalenie 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 godz.). 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 klirensiem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej lewetyracetamu, na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

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

### Zaburzenie czynności wątroby

U osób z lekkimi 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 godz. 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 liniowe i proporcjonalne do dawki zwiększanie stężenia w osoczu i obszaru pod krzywą. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.



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

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

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 16 lat, masa ciała była w znaczący sposób powiązana z pozornym klirensiem (klirens ulegał zwiększeniu wraz ze zwiększeniem 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 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 człowieka.

U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, w przypadku 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/m<sup>2</sup>] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetal development*) na szczurach, przy zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań rozwoju zarodkowo-płodowego, 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 występowania wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (*ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level*), wyniosła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>] i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała 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/m<sup>2</sup>).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego u szczurów przy zastosowaniu dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka NOAEL wyniosła  $\geq 1800$  mg/kg mc./dobę dla samic F0 i dla przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Skrobia kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon (K 30)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Talk  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Levetiracetam Zdrovit 250 mg  
Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk i Indygokarminy lak glinowy (E 132).

Lewetiracetam Zdrovit 500 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk, Żelaza tlenek żółty (E172).

Lewetiracetam Zdrovit 750 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk, Żółcień pomarańczowa FCF (E110), Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Lewetiracetam Zdrovit 1000 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

Blistry PVC/ aluminium i PVC/PVDC-aluminium zawierające 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każdy niewykorzystany produkt leczniczy lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi

przepisami.

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

Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o.  
ul. Nocznickiego 31  
01-918 Warszawa  
Polska

**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**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### TEKTUROWE PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu

Każda tabletka powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu

Każda tabletka powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych

20 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

50 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

80 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

120 tabletek powlekanych

200 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Natur Produkt Zdrowit Sp. z o.o.  
ul. Nocznickiego 31  
01-918 Warszawa  
Polska

**12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer:

**13. NUMER SERII**

Numer serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

levetiracetam zdrovit 250 mg  
levetiracetam zdrovit 500 mg  
levetiracetam zdrovit 750 mg  
levetiracetam zdrovit 1000 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane  
Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

NP Zdrovit Sp. z o.o.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **ULOTKA DLA PACJENTA**



## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane**  
**Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane**  
**Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane**  
**Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane**

### Lewetyracetam

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ważne dla pacjenta informacje.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Levetiracetam Zdrovit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Levetiracetam Zdrovit
3. Jak przyjmować lek Levetiracetam Zdrovit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Levetiracetam Zdrovit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Levetiracetam Zdrovit i w jakim celu się go stosuje

Lek Levetiracetam Zdrovit, tabletki powlekane jest lekiem przeciwpadaczkowym (lekiem stosowanym w leczeniu napadów w padaczce).

Lek Levetiracetam Zdrovit jest stosowany:

- jako jedyny lek u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia.
- u pacjentów, którzy przyjmują już inny lek przeciwpadaczkowy w leczeniu:
  - napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku od 1 miesiąca,
  - napadów mioklonicznych u pacjentów w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną,
  - napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Levetiracetam Zdrovit

##### Kiedy nie stosować leku Levetiracetam Zdrovit

- W przypadku uczulenia na lewetyracetam lub na którykolwiek składnik leku (wymieniony w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności.

Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zażyciem leku Levetiracetam Zdrovit.

Jeśli stwierdzono u pacjenta chorobę nerek, lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o dostosowaniu dawkowania.

Jeśli zaobserwowano jakiekolwiek spowolnienie wzrostu lub niespodziewane przedwczesne dojrzewanie dziecka przyjmującego lek należy skontaktować się z lekarzem.

W przypadku zaobserwowania nasilenia się napadów drgawkowych (np.: zwiększenie liczby napadów), należy skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi takimi jak lek Levetiracetam Zdrovit występowały myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. W przypadku objawów depresji i (lub) myśli samobójczych należy skontaktować się z lekarzem.

### **Stosowanie leku Levetiracetam Zdrovit z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

### **Stosowanie leku Levetiracetam Zdrovit z jedzeniem i piciem**

Lek Levetiracetam Zdrovit można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Ze względów bezpieczeństwa podczas przyjmowania leku Levetiracetam Zdrovit nie należy pić alkoholu.

### **Ciąża i karmienie piersią:**

Jeżeli pacjentka planuje mieć dziecko, podejrzewa, że jest w ciąży, jest w ciąży lub w okresie karmienia, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek Levetiracetam Zdrovit nie powinien być stosowany w ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Potencjalne ryzyko dla płodu nie jest znane. W badaniach na zwierzętach lek Levetiracetam Zdrovit stosowany w dawkach większych niż stosowane w celu kontroli napadów drgawkowych, wykazał niepożądany wpływ na rozrodczość.

Podczas leczenia nie zaleca się karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:**

Lek Levetiracetam Zdrovit może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie jakichkolwiek narzędzi lub maszyn, gdyż stosowanie leku Levetiracetam Zdrovit może powodować senność. Jest to bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki nie jest znany wpływ leku na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

## **3. Jak stosować lek Levetiracetam Zdrovit**

Stosując ten lek należy zawsze postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Levetiracetam Zdrovit należy stosować dwa razy na dobę, rano i wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Należy przyjmować liczbę tabletek zgodną z zaleceniami lekarza.

### ***Monoterapia***

#### **Dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 lat):**

Zazwyczaj stosowana dawka: pomiędzy 1000 mg (4 tabletki) i 3000 mg (12 tabletek) na dobę.

Jeżeli pacjent przyjmuje lek po raz pierwszy, lekarz zaleci mniejszą dawkę przez dwa tygodnie przed zaleceniem najmniejszej zazwyczaj stosowanej dawki.

*Przykładowo, jeśli dawka dobową wynosi 1000 mg, należy przyjmować 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.*

### ***Leczenie wspomagające***

#### **Dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub większej:**

Zazwyczaj stosowana dawka: pomiędzy 1000 mg (4 tabletki) i 3000 mg (12 tabletek) na dobę.  
*Przykładowo, jeśli dawka dobową wynosi 1000 mg, należy przyjmować 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.*

**Dawka 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:**

Lekarz zaleci najbardziej odpowiednią postać lewetyracetamu w zależności od masy ciała i dawki.  
Dla niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat, najbardziej odpowiednią postacią lewetyracetamu jest roztwór doustny 100 mg/ml.

Zazwyczaj stosowana dawka: od 20 mg/kg mc. do 60 mg/kg mc./dobę.

*Przykładowo, jeśli dawka dobową wynosi 20 mg/kg mc./dobę, w przypadku dziecka o masie ciała 25 kg należy podać 1 tabletkę rano i 1 tabletkę wieczorem lub 2,5 ml rano i 2,5 ml wieczorem.*

**Dawka u niemowląt (w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy):**

Dla niemowląt najbardziej odpowiednią postacią lewetyracetamu jest roztwór doustny 100 mg/ml.

**Sposób podawania:**

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody).

Rowek dzielący na tabletkę jest w celu ułatwienia przełamania tabletki jeżeli utrudnione jest połknięcie jej w całości.

**Czas trwania leczenia:**

- Lek Levetiracetam Zdrovit stosowany jest do leczenia długotrwałego. Należy kontynuować leczenie lekiem Levetiracetam Zdrovit tak długo jak zaleci to lekarz prowadzący.
- Nie przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem prowadzącym ponieważ może to spowodować zwiększenie częstości napadów. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia lewetyracetamem, udzieli informacji dotyczących stopniowego odstawiania leku.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Levetiracetam Zdrovit**

Możliwymi skutkami przedawkowania leku Levetiracetam Zdrovit są senność, pobudzenie, agresja, zmniejszenie czujności, zahamowanie oddychania i śpiączka. W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. Lekarz ustali możliwie najlepsze leczenie przedawkowania.

**Pominięcie zastosowania leku Levetiracetam Zdrovit**

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli nie została przyjęta jedna lub więcej dawek leku.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Przerwanie stosowania leku Levetiracetam Zdrovit**

Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, to podobnie, jak w przypadku leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi Levetiracetam Zdrovit powinien być odstawiany stopniowo, w celu uniknięcia zwiększenia częstości napadów padaczkowych.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4.      Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek Levetiracetam Zdrovit może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią. Jeżeli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Niektóre z tych działań niepożądanych, jak senność, zmęczenie lub zawroty głowy są częstsze na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki leku. Działania te powinny z czasem ulec zmniejszeniu.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej jest zdefiniowana w następujący sposób:

Bardzo często (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

Często (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów)

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 na 1000 pacjentów)

Rzadko (występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

**Bardzo często:**

- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła;
- senność, bóle głowy.

**Często:**

- jadłowstręt (utrata apetytu);
- depresja, uczucie wrogości lub agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość lub drażliwość;
- drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (uczucie chwieiania się), ospałość, drżenia (mimowolne drżenie);
- zawroty głowy (uczucie wirowania);
- kaszel;
- ból brzucha, biegunka, dyspepsja (niestrawność), wymioty, nudności;
- wysypka;
- astenia (zmęczenie, znużenie).

**Niezbyt często:**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych;
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała;
- myśli i próby samobójcze, zaburzenia umysłowe, nieprawidłowe zachowanie, omamy, uczucie złości, dezorientacja, chwiejność emocjonalna (zmiany nastroju), pobudzenie;
- niepamięć (utrata pamięci), zaburzenia pamięci (zapominanie), ataksja (zaburzenie koordynacji ruchów), parestezja (mrowienie), zaburzenia koncentracji uwagi;
- podwójne widzenie, niewyraźne widzenie;
- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych;
- utrata włosów, wyprysk, świąd;
- osłabienie mięśni, ból mięśni;
- urazy.

**Rzadko:**

- zakażenie;
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i (lub) krwinek białych;
- samobójstwo, zaburzenia osobowości (zaburzenia zachowania), zaburzenia myślenia (powolne myślenie, niemożność koncentracji uwagi);
- mimowolne skurcze mięśni głowy, tułowia i kończyn, trudności w kontrolowaniu ruchów, hiperkinezja (nadaktywność);
- zapalenie trzustki;
- zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby;
- pęcherze na skórze, ustach, powiekach i w okolicach narządów płciowych, wykwity skórne.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

## **5. Jak przechowywać lek Levetiracetam Zdrovit**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Nie stosować leku Levetiracetam Zdrovit, po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Levetiracetam Zdrovit**

Substancją czynną leku jest lewetyracetam. Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu.

Inne substancje pomocnicze:

**Rdzeń tabletki:** skrobia kukurydziana, Kroskarmeloza sodowa, Powidon (K 30), Krzemionka koloidalna bezwodna, Talk, Magnezu stearynian.

#### **Otoczka tabletki:**

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk, Indygokarminy lak glinowy (E 132).

Levetiracetam Zdrovit 500 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk i Żelaza tlenek żółty (E 172).

Levetiracetam Zdrovit 750 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk, Żółcień pomarańczowa FCF (E 110), Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Tabletki zawierają żółcień pomarańczową E 110 mogącą powodować reakcje alergiczne.

Levetiracetam Zdrovit 1000 mg

Alkohol poliwinylowy, Tytanu dwutlenek (E 171), Makrogol 3350, Talk.

### **Jak wygląda lek Levetiracetam Zdrovit i co zawiera opakowanie**

Levetiracetam Zdrovit 250 mg tabletki powlekane są niebieskie, podłużne, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, są z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „87” po drugiej stronie.

Levetiracetam Zdrovit 500 mg tabletki powlekane:

Żółta, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „88” po drugiej stronie.

Levetiracetam Zdrovit 750 mg tabletki powlekane:

Pomarańczowa, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „90” po drugiej stronie.

Levetiracetam Zdrovit 1000 mg tabletki powlekane:

Biała, podłużna, z rowkiem dzielącym po jednej stronie, powlekana tabletka z wytłoczonym „H” po jednej stronie i „91” po drugiej stronie.

Tabletki leku Levetiracetam Zdrovit są dostępne w opakowaniu zawierającym 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

##### Podmiot odpowiedzialny

Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o.  
ul. Nocznickiego 31  
01-918 Warszawa  
Polska

##### Wytwórca

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

|            |                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------|
| Polska     | Levetiracetam Zdrovit                                   |
| Portugalia | Levetiracetam Zdrovit comprimido revestido por película |

**Data zatwierdzenia ulotki:**