

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu.
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu.
Każda tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu.
Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Trund, 750 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 0,36 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

250 mg: Niebieska, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie, o wymiarach 12,9 mm × 6,1 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

500 mg: Żółta, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie, o wymiarach 16,5 mm × 7,7 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

750 mg: Pomarańczowa, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie, o wymiarach 18,8 mm × 8,9 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

1000 mg: Biała, podłużna tabletki powlekana z linią podziału po jednej stronie, o wymiarach 19,2 mm × 10,2 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Trund jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt Trund 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

Częściowe napady padaczkowe

Zalecane dawkowanie w monoterapii (w wieku od 16 lat) i terapii wspomagającej jest takie samo, jak przedstawione poniżej.

Wszystkie wskazania

Dorośli (≥18 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. Jednakże można podać mniejszą dawkę początkową wynoszącą 250 mg dwa razy na dobę na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny redukcji częstości występowania napadów i potencjalnych działań niepożądanych. Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

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 250 mg lub 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg oraz dzieci od 1 miesiąca życia

Lekarz powinien przepisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną, wielkość opakowania i moc, w zależności od wieku, masy ciała i dawkowania. Patrz punkt Dzieci i młodzież, gdzie podano dostosowywanie dawki do masy ciała.

Zakończenie podawania

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone zaleca się jego stopniowe odstawianie [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: zmniejszanie dawki nie powinno być większe niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): zmniejszanie dawki nie powinno być większe niż o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie].

Specjalne grupy pacjentów

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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 stosowania ⁽¹⁾ | |
|----------------------------------|--|---|--|
| | | 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 ⁽²⁾ ⁽⁴⁾ | 10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę ⁽³⁾ ⁽⁵⁾ |
|---|----|--|---|

⁽¹⁾ W przypadku dawek poniżej 250 mg, dawek które nie są wielokrotnością 250 mg i gdy zalecanej dawki nie można uzyskać przez przyjęcie kilku tabletek oraz u pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, należy zastosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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%, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m².

Dzieci i młodzież

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

Produkt w postaci tabletek nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego. Ponadto, moce dostępne w postaci tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki, ani w przypadku stosowania dawek mniejszych niż 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy zastosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

Monoterapia

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

Młodzież (w wieku od 16 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi ulegającymi albo nieulegającymi wtórnemu uogólnieniu.

Informacje dotyczące dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej znajdują się w punkcie powyżej.

Terapia wspomagająca u niemowląt 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

Postacią zalecaną do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat jest lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

U dzieci w wieku od 6 lat, w przypadku dawek poniżej 250 mg, dawek które nie są wielokrotnością 250 mg i gdy zalecanej dawki nie można uzyskać przez przyjęcie kilku tabletek, oraz u pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawka początkowa u dzieci i młodzieży o masie ciała 25 kg powinna wynosić 250 mg dwa razy na dobę, a dawka maksymalna 750 mg dwa razy na dobę.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo, jak u dorosłych we wszystkich wskazaniach..

Informacje dotyczące wszystkich wskazań dla *dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej* znajdują się w punkcie powyżej.

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 pokarmem lub bez pokarmu. Po podaniu doustnym lewetyracetam może pozostawiać gorzki smak. Dawka dobową jest podawana w dwóch równych dawkach.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

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

Ostre uszkodzenie nerek

Stosowanie lewetyracetamu wiązało się bardzo rzadko z ostrym uszkodzeniem nerek, z czasem wystąpienia od kilku dni do kilku miesięcy po podaniu.

Liczba krwinek

Opisywano rzadkie przypadki zmniejszenia liczby krwinek (neutropenia, agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość i pancytopenia) związane z podawaniem lewetyracetamu, występujące głównie na początku leczenia. Zaleca się badanie morfologii krwi u pacjentów znacznie osłabionych, z gorączką, nawracającymi infekcjami lub zaburzeniami krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.8).

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 myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowania samobójcze.

Nietypowe i agresywne zachowania

Lewetyracetam może powodować objawy psychotyczne i zaburzenia zachowania, w tym drażliwość i agresywność. Pacjenci leczeni lewetyracetamem powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się objawów psychiatrycznych sugerujących istotne zmiany nastroju i (lub) osobowości. W przypadku

zauważenia takich zachowań należy rozważyć dostosowanie leczenia lub jego stopniowe zaprzestanie. Jeśli rozważane jest przerwanie leczenia, należy zapoznać się z punktem 4.2.

Pogorszenie napadów

Tak jak inne leki przeciwpadaczkowe, lewetyracetam może w rzadkich przypadkach spowodować zwiększenie częstości lub nasilenie napadów. Ten paradoksalny efekt zgłaszano w większości w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia lewetyracetamem lub zwiększeniu dawki i był on odwracalny po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie skontaktował się z lekarzem prowadzącym w przypadku zaostrzenia padaczki. Brak skuteczności lub pogorszenie napadów zgłaszano na przykład u pacjentów z padaczką związaną z mutacjami genu kodującego podjednostkę alfa 8 kanału sodowego bramkowanego napięciem (SCN8A).

Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

W trakcie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. Lewetyracetam należy stosować ostrożnie podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem skorygowanego odstępu QT, pacjentów leczonych jednocześnie z zastosowaniem leków wpływających na skorygowany odstęp QT lub pacjentów z występującą w przeszłości istotną chorobą serca albo zaburzeniami elektrolitowymi.

Dzieci i młodzież

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

Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci nie wskazują wpływu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i potencjalny wpływ na płodność pozostają nieznanne.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Trund, 750 mg, tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową (E110), barwnik, który może powodować reakcję alergiczną.

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 wpływa na stężenie w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz, że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc. na dobę, nie zaobserwowano jednoznacznych 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 wpływała na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. 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, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie.

Metotreksat

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując wzrost stężenia metotreksatu we krwi i przedłużenie ekspozycji do stężenia potencjalnie toksycznego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy uważnie monitorować stężenie metotreksatu i lewetyracetamu we krwi.

Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

Lewetyracetam w dawce dobowej 1000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu); parametry układu endokrynowego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmiennione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny ani warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmienniony. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Leki przeczyszczające

Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszonej skuteczności lewetyracetamu po jednoczesnym zastosowaniu z doustnym osmotycznym lekiem przeczyszczającym na bazie makroglu. Dlatego nie należy przyjmować makroglu doustnie 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

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę medyczną. U kobiety, która planuje zajść w ciążę, należy ocenić leczenie lewetyracetamem. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, należy unikać nagłego przerywania leczenia lewetyracetamem, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych z odstawienia, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. Jeśli tylko możliwe, preferuje się monoterapię, gdyż leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) może wiązać się z większym ryzykiem wad wrodzonych niż podczas monoterapii, w zależności od zastosowanych dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

Ciąża

Szeroki zakres danych z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących ciężarnych kobiet przyjmujących lewetyracetam w monoterapii (ponad 1800, w tym ponad 1500 przyjmujących go w pierwszym trymestrze ciąży) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych wad rozwojowych. Dane dotyczące neurorozwoju dzieci narażonych *in utero* na monoterapię lewetyracetamem są ograniczone, jednak bieżące badania epidemiologiczne (z udziałem około 100 dzieci) nie wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych lub opóźnienia w rozwoju.

Lewetyracetam można stosować w ciąży, jeśli po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji zostanie to uznane za klinicznie konieczne. W takich przypadkach zaleca się przyjmowanie najniższej skutecznej dawki.

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.

Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeśli 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 wykazano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych, nie jest znane ryzyko u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewetyracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z powodu możliwych różnic w osobniczej wrażliwości, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. Z tego względu, pacjentom wykonującym czynności złożone, zaleca się ostrożność, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn, dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, bóle głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Przedstawiony poniżej profil działań niepożądanych sporządzono na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych kontrolowanych placebo we wszystkich ocenianych wskazaniach, w których lewetyracetam podawano łącznie 3 416 pacjentom. Uwzględniono również dane dotyczące stosowania lewetyracetamu podczas otwartych badań uzupełniających oraz dane uzyskane po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu. 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 układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane przedstawiono według stopnia ciężkości, a częstość ich 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 $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

| Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA | Częstość występowania | | | | Bardzo rzadko |
|---|--|--------------------|---|--|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | | | zakażenia | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | małopłytkowość, leukopenia | pancytopenia; neutropenia, agranulocytoza | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja) | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | jadłowstręt | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała | hiponatremia | |
| Zaburzenia | | depresja, wrogość/ | próby samobójcze, | samobójstwo, | zaburzenie |

| Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA | Częstość występowania | | | | Bardzo rzadko |
|--|-----------------------|---|--|---|------------------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | |
| psychiczne | | agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość | myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie | zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, majaczenie | obsesyjno-kompulsyjne* |
| Zaburzenia układu nerwowego | senność, bóle głowy | drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie | amnezja, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi | choreoatetoz, dyskineza, hiperkinezja, zaburzenia chodu, encefalopatia, zaostrzenie napadów padaczkowych, złośliwy zespół neuroleptyczny* | |
| Zaburzenia oka | | | podwójne widzenie, niewyraźne widzenie | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) | | | |
| Zaburzenia serca | | | | wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | kaszel | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | ból brzucha, biegunka, niestrawność, wymioty, nudności | | zapalenie trzustki | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | nieprawidłowe wyniki badań wątrobowych | niewydolność wątroby, zapalenie wątroby | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | ostre uszkodzenie nerek | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka | łysienie, wyprysk, świąd | toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień | |

| Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA | Częstość występowania | | | | Bardzo rzadko |
|---|-----------------------|----------------------|-------------------------------|--|---------------|
| | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | |
| | | | | wielopostaciowy | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | osłabienie mięśni, ból mięśni | rabdomioliza i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi* | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | osłabienie/zmęczenie | | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | urazy | | |

* Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków, w porównaniu z pacjentami nie pochodzącymi z Japonii.

** W ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano bardzo rzadkie przypadki rozwoju zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) u pacjentów z OCD lub z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko jądłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania lewetyracetamu i topiramatu. W kilku przypadkach łysienia, poprawę obserwowano po przerwaniu leczenia lewetyracetamem.

W niektórych przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Przypadki encefalopatii zazwyczaj występowały na początku leczenia (w ciągu kilku dni do kilku miesięcy) i były odwracalne po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne kontrolowane placebo i otwarte badania uzupełniające przeprowadzono u 190 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat. Sześćdziesiąt z nich otrzymywało lewetyracetam podczas badań kontrolowanych placebo. Badania kliniczne kontrolowane placebo i otwarte badania uzupełniające przeprowadzono u 645 pacjentów w wieku od 4 do 16 lat; 233 z nich otrzymywało lewetyracetam podczas badań kontrolowanych placebo. W obu grupach wiekowych, dane te uzupełniono informacjami o stosowaniu lewetyracetamu w okresie po jego wprowadzeniu do obrotu.

Dodatkowo, 101 niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy otrzymywało lek w badaniu bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania lewetyracetamu u niemowląt z padaczką w wieku poniżej 12 miesięcy.

Profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i w zatwierdzonych wskazaniach w leczeniu padaczki. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania u dzieci uzyskane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych, z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zachowania i zaburzeń psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat częściej niż w innych grupach wiekowych lub częściej 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 częściej niż to wynika z ogólnego profilu bezpieczeństwa, zgłaszano: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji ruchów (często, 3,3%).

Badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, zaprojektowane w celu wykazania równoważności lewetyracetamu (*ang. non-inferiority*), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, 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 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 długookresowo w ramach kontynuacji leczenia w badaniu obserwacyjnym, zazwyczaj nie występowały jednak zaburzenia behawioralne i emocjonalne; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od 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 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-1-pirolidynoocetowego), chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów przewodnictwa nerwowego.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neuroprzekazników. 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 wykazuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, bez działania drgawkotwórczego. Główny metabolit jest nieaktywny. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlna-napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres profilu farmakologicznego 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 1 000 mg, 2 000 mg lub 3 000 mg, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, z okresem leczenia do 18 tygodni. Zsumowane dane wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, podczas stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%, 31,6% i 41,3% dla dawek 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo – 12,6%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (w wieku 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. na dobę (w dwóch dawkach podzielonych).

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

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepa próbą, z grupą kontrolną placebo, obejmującym 116 pacjentów, leczonych przez

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. U niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy stosowano dawkę 20 mg/kg mc. na dobę stopniowo zwiększając ją do 40 mg/kg mc. na dobę, a u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat stosowano dawkę 25 mg/kg mc. na dobę stopniowo zwiększając ją do 50 mg/kg mc. na dobę. 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 wyznaczoną odgórnie osobę podlegającą zamaskowaniu. Analizę skuteczności przeprowadzono u 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 długookresowej kontynuacji leczenia u 8,6% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej 6 miesięcy, a u 7,8% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej rok.

35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku, z napadami częściowymi, otrzymało lek w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych; jedynie 13 z nich było w wieku poniżej 6 miesięcy.

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

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400–1 200 mg na dobę lub lewetyracetam w dawce 1 000–3 000 mg na dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56% 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 (u 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, u których występowała idiopatyczna padaczka uogólniona z napadami mioklonicznymi odpowiadająca różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów występowała młodzieńcza padaczka miokloniczna.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3 000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

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

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, u których występowała idiopatyczna padaczka uogólniona 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 3 000 mg na dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc. na 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.

Podczas dłuższej kontynuacji leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 47,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 31,5% pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i 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 pomiędzy 1 do 1,7 po podaniu leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu leku w postaci roztworu doustnego).

Dorośli i młodzież

Wchłanianie

Lewetyracetam szybko się wchłania po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane 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 1 000 mg stężenie maksymalne (C_{max}) wynosi zazwyczaj 31 µg/ml, a po podaniu wielokrotnym 1 000 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 lewetyracetamu 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.

In vitro, wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izoenzymów ludzkiego wątrobowego cytochromu P₄₅₀ (CYP3A4, 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 wpływał lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną aktywację 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 aktywacji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub innych substancji z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

Wydalenie

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

Lewetyracetam jest głównie wydalany z moczem, średnio 95% dawki (około 93% dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalenie z kałem stanowi tylko około 0,3% dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin łączne 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 następową reabsorpcją kanalikową oraz, że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe, niezależnie od filtracji kłębuszkowej.

Wydalenie lewetyracetamu jest współzależne od klirensu kreatyniny.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

Pozorny całkowity klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest współzależny od klirensu 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 ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosił około 25 godzin w okresie między 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 z padaczką (od 6 do 12 lat) okres półtrwania lewetyracetamu wynosił 6,0 godzin. Klirens przeliczany na masę ciała był około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc. na dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało po 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano proporcjonalne zwiększanie wchłaniania i dawki, dla stężenia maksymalnego i obszaru pod krzywą. Okres połowicznej eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens lewetyracetamu 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 z padaczką (od 1 miesiąca do 4 lat), lewetyracetam był szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne w osoczu zaobserwowano po upływie około 1 godziny po podaniu. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że okres półtrwania był krótszy (5,3 godziny) niż u dorosłych (7,2 godziny), a pozorny klirens 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 wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała) i pozorną objętością dystrybucji. Również wiek wpływał na oba parametry. Wpływ ten był wyraźny u młodszych dzieci i zmniejszał się wraz z wiekiem, ale u dzieci w wieku około 4 lat był nieistotny.

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

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa farmakologii, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi.

U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, po podobnej jak u ludzi ekspozycji, obserwowano działania niepożądane, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Są to 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 1 800 mg/kg mc. na dobę [6-krotność maksymalnej zalecanej dawki u 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-foetal development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1 200 i 3 600 mg/kg mc. na dobę. W jednym z dwóch badań EFD, po dawce 3 600 mg/kg mc. na dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodów związane z marginalnym zwiększeniem liczby zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości wad wrodzonych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (*ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level*), wynosiła 3 600 mg/kg mc. na dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m²] i 1 200 mg/kg mc. na dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, z zastosowaniem dawek 200, 600, 800, 1 200 i 1 800 mg/kg mc. na dobę. Dawka 1 800 mg/kg mc. na dobę wykazywała istotną toksyczność u 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. na dobę dla samic i 200 mg/kg mc. na dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego na szczurach z zastosowaniem dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1 800 mg/kg mc. na dobę. Dawka NOAEL wyniosła $\geq 1 800$ mg/kg mc. na 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 noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, po stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc. na dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krospowidon (Typ B)

Powidon K30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 250 mg

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk oczyszczony

Indygotyna, lak (E132)

Otoczka tabletki 500 mg

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk oczyszczony

Żelaza tlenek żółty (E172)

Otoczka tabletki 750 mg

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk oczyszczony

Żółcień pomarańczowa (E110)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki 1000 mg

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk oczyszczony

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

Trund, 250 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Trund, 500 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek powlekanych.

Trund, 750 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 20, 30, 50, 60, 80, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Trund, 1000 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Trund, 250 mg: 18926
Trund, 500 mg: 18927
Trund, 750 mg: 18928
Trund, 1000 mg: 18929

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23.11.2011
Data przedłużenia pozwolenia: 28.12.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.12.2023