

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Levetiragamma, 250/500/750/1000 mg to białe lub prawie białe owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach.

Tabletki powlekane może być podzielona na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Levetiragamma jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat 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 reakcji na leczenie dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

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

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można podawać od pierwszego dnia 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, trzeba obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CLkr) 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:

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

Następnie należy określić CLkr dostosowany do powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) według poniższego wzoru:

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dawka i częstość stosowania
Czynność prawidłowa	>80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenia 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 początkowa 750 mg

(2) 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 powstało na podstawie badania przeprowadzonego u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

U młodszej młodzieży i dzieci klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m<sup>2</sup> można obliczyć na

podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartza):

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

ks = 0,55 u dzieci w wieku poniżej 13 lat i młodzieży płci żeńskiej; ks= 0,7 u młodzieży płci męskiej

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dawkowanie i częstość stosowania
		Dzieci powyżej 4 lat i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	>80	10 do 30 mg/kg dwa razy na dobę (1)
Niewielkie zaburzenia czynności	50-79	10 do 20 mg/kg dwa razy na dobę (1)
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	5 do 15 mg/kg dwa razy na dobę (1)
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	5 do 10 mg/kg dwa razy na dobę (1)
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	--	10 do 20 mg/kg raz na dobę (1) (2) (3)

- (1) W celu precyzyjniejszego dostosowania dawki, produkt leczniczy dostępny jest w formie płynnej.
- (2) Pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg/kg mc. (0,15 ml/kg mc.).
- (3) 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 niewydolności nerek.

Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50%, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Dzieci i młodzież

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

#### *Monoterapia*

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

Brak dostępnych danych.

#### *Terapia wspomagająca u dzieci w wieku od 4 do 11 lat i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg*

Tabletki można stosować u dzieci pod warunkiem, że możliwe jest bezpieczne połknięcie tabletki. Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę. W takim przypadku masa ciała dziecka powinna wynosić co najmniej 12,5 kg.

W zależności od skuteczności klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg masy ciała 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 dla dzieci i młodzieży o masie ciała od 50 kg jest taka sama jak u dorosłych; należy stosować

się do zaleceń z poniższej tabeli (\*).

Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią dla masy ciała i dawkowania postać i moc produktu leczniczego.

Dawkowanie zalecane dla dzieci od 4 lat i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 50 kg:

Masa ciała	Dawka początkowa: 10 mg/kg dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 30 mg/kg dwa razy na dobę
12,5 kg	125 mg dwa razy na dobę	375 mg dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
37,5 kg	375 mg dwa razy na dobę	1125 mg dwa razy na dobę
Od 50 kg (*)	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, popijając odpowiednią ilością płynu z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Dawka dobową podzieloną jest na dwie jednakowe dawki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Przerwanie leczenia

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego Levetiragamma (np. u dorosłych i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg: zmniejszenie dawki o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni; u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 50 kg: zmniejszenie dawki nie być szybsze niż 10 mg/kg dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

#### Niewydolność nerek

Stosowanie produktu leczniczego Levetiragamma u pacjentów z niewydolnością nerek może powodować konieczność dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się ocenę czynności nerek przed doбором dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Samobójstwo

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, jeśli wystąpią objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowania samobójcze.

#### Dzieci i młodzież

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 4 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 nieznanymi.

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

## 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 masy ciała/dobę nie stwierdzono 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, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Pomimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalone na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

### Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

Lewetyracetam w dawce dobowej 1000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu); parametry układu endokrynowego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały 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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lewetyracetamu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Levetiragamma 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).

U kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzeszanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

#### Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeżeli konieczne jest leczenie 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 ryzyko u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zsumowane dane z badań klinicznych z zastosowaniem postaci doustnych lewetyracetamu prowadzonych u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że u 46,4 % pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 42,2 % pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4 % pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 2,0 % pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, astenia, zawroty głowy. W zbiorczej analizie bezpieczeństwa nie wykazano wyraźnego związku między dawką a reakcją, ale częstość i ciężkość działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zmniejszyły się z upływem czasu.

W monoterapii u 49,8% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie i senność.

Badanie prowadzone u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 65 lat) z napadami mioklonicznymi wykazało, że u 33,3% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 30,0% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i senność. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z napadami mioklonicznymi była mniejsza niż u pacjentów z napadami częściowymi (odpowiednio 33,3 % i 46,4 %).

Badanie prowadzone u dzieci i dorosłych (w wieku od 4 do 65 lat) z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi w przebiegu idiopatycznej padaczki uogólnionej wykazało, że u 39,2% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 29,8% pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmęczenie.

U 14% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) leczonych lewetyracetamem oraz odpowiednio u 26% i 21% pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z napadami częściowymi przyjmujących placebo, opisano zwiększenie częstości występowania napadów padaczkowych o ponad 25%.

Leczenie lewetyracetamem napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z idiopatyczną padaczką uogólnioną nie miało wpływu na częstość napadów nieświadomości.

#### 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. W badaniach klinicznych częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu są niewystarczające, żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: trombocytopenia

Nieznana: leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego).

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt, zwiększenie masy ciała.

Nieznana: zmniejszenie masy ciała.

- Zaburzenia psychiczne

Często: pobudzenie, depresja, chwiejność emocjonalna i (lub) zmiany nastroju, wrogość i (lub) agresywność, bezsenność, nerwowość i (lub) drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia

Nieznana: nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychotyczne, samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze.

- Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność

Często: niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci.

Nieznana: parestezja, choreoatetozja, dyskineza.

- Zaburzenia oka

Często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie

- Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: nasilenie kaszlu

- Zaburzenia żołądka i jelit

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

Nieznana: zapalenie trzustki

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, wyprysk, świąd

Nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień

wielopostaciowy i łysienie.

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej  
Często: ból mięśni

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  
Bardzo często: astenia i (lub) zmęczenie

- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach  
Często: przypadkowe urazy

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

### Dzieci i młodzież

Badanie prowadzone u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 16 lat) z napadami częściowymi wykazało, że u 55,4% pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 40,2% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego z pacjentów przyjmujących lewetyracetam i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w populacji dzieci i młodzieży były: senność, wrogość, nerwowość, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, jadłowstręt, astenia i ból głowy. Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży było zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych z wyjątkiem zmian w zachowaniu oraz reakcji niepożądanych psychicznych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych (38,6% do 18,6%). Jednak ryzyko względne było podobne u dzieci i dorosłych.

Badanie prowadzone u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) z napadami częściowymi wykazało, że u 21,7% pacjentów z grupy przyjmującej lewetyracetam i u 7,1% pacjentów z grupy przyjmującej placebo wystąpiły działania niepożądane. W żadnej z grup nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. W czasie długookresowego następczego badania obserwacyjnego N01148, najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku i powstałymi w trakcie leczenia, w grupie pacjentów w wieku od 1 miesiąca do <4 lat były: drażliwość (7,9%), drgawki (7,2%), senność (6,6%), nadmierna aktywność psychoruchowa (3,3%), zaburzenia snu (3,3%) oraz agresja (3,3%). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci były zgodne z profilem bezpieczeństwa lewetyracetamu u dzieci starszych, w wieku od 4 do 16 lat.

Badanie u dzieci i młodzieży, zaprojektowane w celu wykazania, że lewetyracetam nie jest gorszy (ang. non-inferiority), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi.

Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali 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, jednak 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 swoiste antidotum dla lewetyracetamu.

Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, w tym z możliwością zastosowania hemodializy. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

### Mechanizm działania

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

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  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 neurotransmitterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka pęcherzyków synaptycznych 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/odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach 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, 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 (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 co najmniej 1 rok, u 7,2% chorych.

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

Pierwszorzędowym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobowo częstość występowania napadów zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnego zapisu wideo-EEG przez wyznaczoną odgórnie osobę podlegającą procedurom podwójnie ślepej próby. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 24-godzinne badanie wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i w okresach oceny. U 43,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6% pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wyniki te są zgodne w całej grupie wiekowej. W przypadku kontynuacji leczenia długookresowo 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 – 1 200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1 000 – 3 000 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% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

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

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu 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 co najmniej rok, 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 masy ciała 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.

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 od 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

## Dorośli i młodzież

### Wchłanianie

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

Stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte po 1,3 godziny po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę.

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

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

### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania leku 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 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 piperidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia piperidynowego (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) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

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

Główną drogę wydalania stanowi wydalanie 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 wydalanie z moczem lewetyracetamu i jego głównego metabolitu stanowi odpowiednio 66% i 24% dawki.

Klirens nerkowy lewetyracetamu i ucb L057 wynosi odpowiednio 0,6 ml/min/kg masy ciała i 4,2 ml/min/kg masy ciała, co wskazuje na to, że lewetyracetam jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następową reabsorpcją kanalikową oraz, że jego główny metabolit jest również

wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe, niezależnie od filtracji kłębuszkowej. Wydalanie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensem kreatyniny.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenie czynności nerek

Klirens pozorny lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej 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 masy ciała) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6,0 godzin. Klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

Po doustnym podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano proporcjonalne zwiększanie wchłaniania liniowego i dawki dla stężenia maksymalnego 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 masy ciała) 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 masy ciała).

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

W obu populacyjnych analizach farmakokinetycznych obserwowano zwiększenie pozornego klirensu

lewetyracetamu o około 20%, podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy.

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

Na podstawie standardowo przeprowadzonych badań nieklinicznych dotyczące farmakologii, bezpieczeństwa, 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. 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 masy ciała na 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, po zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg masy ciała na dobę. W jednym z dwóch badań EFD przy zastosowaniu dawki 3600 mg/kg masy ciała na dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang. NOAEL No Observed Adverse Effect Level), wynosiła 3600 mg/kg masy ciała na dobę dla ciężarnych samic szczurów (12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>) i 1200 mg/kg masy ciała na dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg masy ciała na dobę. Dawka 1800 mg/kg masy ciała na 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 masy ciała na dobę dla samic i 200 mg/kg masy ciała na 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 masy ciała na dobę. Dawka NOAEL wyniosła ≥1800 mg/kg masy ciała 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/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 masy ciała na dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Skrobia żelowana kukurydziana  
Kopowidon  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 15 cP

Talk

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Alkohol poliwinylowy – częściowo zhydrolizowany

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata – PVC/PVDC/Aluminium blister

4 lata – PVC/Aluminium blister

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

10, 20, 30, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 180, 200, tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71 034 Böblingen

Niemcy

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

20293; 20294; 20295; 20296

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

19.06.2012

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

30.06.2014