

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levetiracetam Orion, 250 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam Orion, 500 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam Orion, 750 mg, tabletki powlekane  
Levetiracetam Orion, 1000 mg, tabletki powlekane

*Levetiracetamum*

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu.

*750 mg:*  
Żółcień pomarańczowa (E 110) – 0,117 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

*250 mg:* Niebieska, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana oznaczona po jednej stronie głębokim rowkiem dzielącym pomiędzy „E” i „10” i gładka po drugiej stronie. Średni rozmiar tabletki wynosi 14,7 x 6,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*500 mg:* Żółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana oznaczona po jednej stronie głębokim rowkiem dzielącym pomiędzy „E” i „11” i gładka po drugiej stronie. Średni rozmiar tabletki wynosi 18,3 x 8,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*750 mg:* Pomarańczowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana oznaczona po jednej stronie głębokim rowkiem dzielącym pomiędzy „E” i „12” i gładka po drugiej stronie. Średni rozmiar tabletki wynosi 19,8 x 9,2 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*1000 mg:* Biała lub prawie biała, kształtem zbliżona do owalnego, obustronnie wypukła tabletki powlekana oznaczona po jednej stronie głębokim rowkiem dzielącym pomiędzy „E” i „13” i gładka po drugiej stronie. Średni rozmiar tabletki wynosi 22,5 x 10,7 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levetiracetam Orion 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.

Levetiracetam Orion jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca życia z padaczką.
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### Monoterapia u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę i może być osiągnięta po dwóch tygodniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, 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 u dorosłych (≥18 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

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

##### Zaburzenie 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 pacjentów 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 zaburzenie czynności	50-79	500 do 1000 mg dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	250 do 750 mg dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek pacjenci poddawani dializie <sup>(1)</sup>	-	500 do 1000 mg raz na dobę <sup>(2)</sup>

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

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

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

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

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

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dawka i częstość stosowania <sup>(1)</sup>	
		Niemowlęta od 1 do mniej niż 6 miesiąca życia	Niemowlęta od 6 do 23 miesiąca życia, dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	>80	7 do 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie czynności	50-79	7 do 14 mg/kg mc. dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg mc. dwa razy na dobę

czynności			
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	3,5 do 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek pacjenci poddawani dializie	-	7 do 14 mg/kg mc. jeden raz na dobę <sup>(2)(4)</sup>	10 do 20 mg/kg mc. jeden raz na dobę <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> lewetyracetam w postaci roztworu doustnego powinien być stosowany w przypadku dawek mniejszych niż 250 mg oraz u pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki.

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

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

<sup>(4)</sup> po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 3,5 do 7 mg/kg mc.

<sup>(5)</sup> po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc.

#### Zaburzenie 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 m<sup>2</sup>.

#### **Dzieci i młodzież**

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

#### Monoterapia

Bezpieczeństwo i skuteczność lewetyracetamu u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia w leczeniu w monoterapii nie zostało potwierdzone.

Brak dostępnych danych.

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

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

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę.

Dawki u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej są takie same, jak u dorosłych.

Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy, dzieci i młodzieży:

Masa ciała	Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę	Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg dwa razy na dobę	180 mg dwa razy na dobę
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg dwa razy na dobę	300 mg dwa razy na dobę
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę

20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
od 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

<sup>(1)</sup> U dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg zaleca się rozpocząć leczenie lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego.

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

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

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy. Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.

Dla dawek <250 mg Levetiracetam Orion w tabletkach nie jest odpowiedni. Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

### **Sposób podawania**

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać, popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zakończenie stosowania

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe odstawianie produktu [tj. 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 przekroczyć redukcji o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): zmniejszenie dawki nie powinno przekroczyć redukcji o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie].

#### Zaburzenie 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).

#### Samobójstwa

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany. Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom

pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną w razie wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych.

#### Dzieci i młodzież

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność lewetyracetamu nie były oceniane u niemowląt z padaczką w wieku poniżej 1 roku. Tylko 35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia z napadami częściowymi przyjmowało lek w trakcie badań klinicznych, z czego tylko 13 było miało mniej niż 6 miesięcy.

Tabletki powlekane Levetiracetam Orion, 750 mg zawierają barwnik żółcień pomarańczową (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

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

#### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Probenecyd

Wykazano, że probenecyd, 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. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalane na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

### Doustne środki antykoncepcyjne

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.

### Leki przeczyszczające

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

### Pokarm i alkohol

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

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Lewetyracetam nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiedniej antykoncepcji, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podobnie jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży, stosujących lewetyracetam, należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne. Zaprzerwanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, które może być szkodliwe dla matki i płodu.

### Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, karmienie piersią nie jest zalecane. Jednak, jeżeli konieczne jest leczenie podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem.

## Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych, ryzyko u ludzi nie jest znane.

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt >1 miesiąca) lub 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja MedDRA	Kategorie częstości			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, leukopenia	pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi ( <i>ang. Drug Rash with</i>

				<i>Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)</i>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała., zwiększenie masy ciała	hyponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splatanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	senność, bóle głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drzenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetoza, dyskineza, hiperkinezja
<b>Zaburzenia oka</b>			podwójne widzenie, zamglone widzenie	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		zawroty głowy		
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		kaszel		
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>			osłabienie mięśni, ból mięśniowy	

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		astenia/zmęczenie		
<b>Urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurami</b>			urazy	

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

W kilku przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

### Dzieci i młodzież

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

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

Badanie równoważności (*ang. non-inferiority*) u pacjentów w wieku dziecięcym 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 Leitiera-R (*ang. Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego w populacji zgodnej z protokołem 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 długookresowego, otwartego badania obserwacyjnego, zazwyczaj nie występowało pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa  
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.  
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 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-oksy-l-pirolidyno-octowego) chemicznie niepowiązaną 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 w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu

lecniczego.

### Działanie farmakodynamiczne

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlna napadowa 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 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, w okresie 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 rok lub dłużej, u 7,2% chorych.

Skuteczność lewetyracetamu u pacjentów w wieku dziecięcym (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepej próbą, z grupą kontrolną placebo, 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 dawki: 20 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększając ją do 40 mg/kg mc./dobę w przypadku niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy oraz 25 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększając ją do 50 mg/kg mc./dobę w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 4 lat. Całkowita dawka dobową podawana była w dwóch dawkach podzielonych.

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

najmniej rok.

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

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400 – 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 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56,6% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

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

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu 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 3 000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50% lub więcej stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo.

W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 21,0% chorych.

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, cierpiących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami *grand mal* występującymi po obudzeniu się). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3 000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie liczby napadów PGTC w tygodniu o 50% lub więcej stwierdzono u 72,2% leczonych lewetyracetamem i u 45,2% pacjentów otrzymujących placebo.

W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 47,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 31,5% chorych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i 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 między stężeniem w ślinie i w osoczu (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wahał się od 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

### Dorośli i młodzież

#### *Wchłanianie*

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

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

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

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

#### *Dystrybucja*

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

Zarówno lewetyracetam, jak również jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (<10 %). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

#### *Metabolizm*

U ludzi, lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu.

Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy 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 piperolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia piperolidynowego (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), glukuroniltransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) oraz aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

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

#### *Eliminacja*

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.

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

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

Klirens nerkowy lewetyracetamu i ucb L057 wynosi odpowiednio 0,6 ml/min/kg mc. i 4,2 ml/min/kg mc., co wskazuje na to, że lewetyracetam jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następową reabsorpcją kanalikową oraz że jego główny metabolit jest również wydalany przez aktywne wydzielanie kanalikowe, niezależnie od filtracji kłębuszkowej. Wydalanie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensiem kreatyniny.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenie czynności nerek

Klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensiem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej lewetyracetamu, na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

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

#### Zaburzenie czynności wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci (od 4 do 12 lat)*

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na

padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6,0 godzin. Klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę.

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

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

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

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

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

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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 wpływu na płodność lub na reprodukcję u samców bądź samic szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg/dobę (6 -krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi) u badanych i u potomstwa F1.

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

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, po zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL wyniosła <200 mg/kg mc./dobę dla samic i 200 mg/kg mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

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

W badaniach na zwierzętach, na noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie lewetyracetamu zgodnie z informacją o produkcie mogło powodować niepożądany wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

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

#### Otoczka Opadry Blue tabletki 250 mg:

Hypromeloza 3 cP i 6 cP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 4000  
Indygotyna, lak (E 132)

#### Otoczka Opadry Yellow tabletki 500 mg:

Hypromeloza 3 cP i 6 cP  
Makrogol 4000  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

#### Otoczka Opadry Orange tabletki 750 mg:

Hypromeloza 3 cP i 6 cP  
Makrogol 4000  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Indygotyna, lak (E 132)  
Żółcień pomarańczowa (E 110)  
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Otoczka Opadry White tabletki 1000 mg:

Hypromeloza 5 cP

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste blistry z PVC/PE/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku:

20, 30, 50, 60, 100 oraz 200 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE na tabletki z zamknięciem PP w tekturowym pudełku:

30, 100, 200 oraz 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań

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

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃNA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Levetiracetam Orion, 250 mg - Pozwolenie nr: 19789

Levetiracetam Orion, 500 mg - Pozwolenie nr: 19790

Levetiracetam Orion, 750 mg - Pozwolenie nr: 19791

Levetiracetam Orion, 1000 mg - Pozwolenie nr: 19792

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lutego 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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