

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prepalepan, 5 mg/ml, roztwór do infuzji
Prepalepan, 10 mg/ml, roztwór do infuzji
Prepalepan, 15 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 5 mg lewetyracetamu.

Każdy worek o pojemności 100 ml zawiera 500 mg lewetyracetamu.

1 ml zawiera 10 mg lewetyracetamu.

Każdy worek o pojemności 100 ml zawiera 1000 mg lewetyracetamu.

1 ml zawiera 15 mg lewetyracetamu.

Każdy worek o pojemności 100 ml zawiera 1500 mg lewetyracetamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Prepalepan 5 mg/ml: 1 ml zawiera 9,84 mg sodu.

Prepalepan 10 mg/ml: 1 ml zawiera 9,14 mg sodu.

Prepalepan 15 mg/ml: 1 ml zawiera 7,04 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

pH: 5,3-6,0

Osmolarność (mOsmol/kg): 270-330

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Prepalepan jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych z lub bez napadów częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży 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.

Prepalepan stanowi alternatywę dla pacjentów, u których podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 250 mg dwa razy na dobę i może być zwiększona po dwóch tygodniach stosowania do dawki 500 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: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej

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

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

Czas trwania leczenia

Nie ma dostępnych danych na temat dożylnego stosowania lewetyracetamu przez okres dłuższy niż 4 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia)

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poniżej).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (C_{cr}) 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:

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

Następnie należy określić C_{cr} dostosowany do powierzchni ciała (ang. *body surface area, BSA*) według poniższego wzoru:

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

Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawkowanie i częstość stosowania
Prawidłowa czynność nerek	> 80	500 do 1,500 mg/kg dwa razy na dobę
Łagodna niewydolność nerek	50-79	500 do 1,000 mg/kg dwa razy na dobę
Umiarkowana niewydolność nerek	30-49	250 do 750 mg/kg dwa razy na dobę
Ciężka niewydolność nerek	< 30	250 do 500 mg/kg dwa razy na

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani dializie ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg/kg jeden raz na dobę ⁽²⁾
--	---	--

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

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

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

Klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m² można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), u młodziej młodzieży i dzieci, korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwartza):

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

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

Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg z zaburzeniami czynności nerek:

	Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Dawkowanie i częstość stosowania
			Dzieci powyżej 4 roku życia i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg
5 mg/ml	Czynność prawidłowa	> 80	10 do 30 mg/kg (2 do 6 ml/kg) dwa razy
10 mg/ml			10 do 30 mg/kg (1 do 3 ml/kg) dwa razy
15 mg/ml			10 do 30 mg/kg (0,66 do 2 ml/kg) dwa razy na dobę
5 mg/ml	Łagodna niewydolność nerek	50-79	10 do 20 mg/kg (2 do 4 ml/kg) dwa razy na dobę
10 mg/ml			10 do 20 mg/kg (1 do 2 ml/kg) dwa razy
15 mg/ml			10 do 20 mg/kg (0,66 do 1,33 ml/kg) dwa razy na dobę
5 mg/ml	Umiarkowana niewydolność nerek	30-49	5 do 15 mg/kg (1 do 3 ml/kg) dwa razy na dobę
10 mg/ml			5 do 15 mg/kg (0,5 do 1,5 ml/kg) dwa razy na dobę
15 mg/ml			5 do 15 mg/kg (0,33 do 1 ml/kg) dwa razy na dobę
5 mg/ml	Ciężka niewydolność nerek	< 30	5 do 10 mg/kg (1 do 2 ml/kg) dwa razy na dobę
10 mg/ml			5 do 10 mg/kg (0,5 do 1 ml/kg) dwa razy na dobę
15 mg/ml			5 do 10 mg/kg (0,33 do 0,66 ml/kg) dwa razy na dobę
5 mg/ml	Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani dializie		10 do 20 mg/kg (2 do 4 ml/kg) jeden raz na dobę ⁽¹⁾⁽²⁾

10 mg/ml		10 do 20 mg/kg (1 do 2 ml/kg) jeden raz na dobę ⁽¹⁾⁽²⁾
15 mg/ml		10 do 20 mg/kg (0,66 do 1,33 ml/kg) jeden raz na dobę ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ pierwszego dnia leczenia lewetyracetamem zalecana jest dawka nasycająca 15 mg.

⁽²⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca wielkości od 5 do 10 mg/kg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Monoterapia

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

Brak dostępnych danych.

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

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg 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.

Dawkowanie u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo, jak u dorosłych.

Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży:

Masa ciała	Dawka początkowa:	Dawka maksymalna:
	10 mg/kg dwa razy na dobę	30 mg/kg dwa razy na dobę
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
Od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

⁽¹⁾ U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego.

⁽²⁾ Dawkowanie u dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo, jak u dorosłych.

Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4. roku życia.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lewetyracetamu u niemowląt i dzieci poniżej 4. roku życia.

Dostępne dane podano w punktach 4.8, 5.1, i 5.2, lecz są one niewystarczające do sformułowania zaleceń, dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Leczenie lewetyracetamem można rozpocząć od podawania dożylnego lub doustnego. Zmiany sposobu podawania z doustnego na dożylny lub na odwrót można dokonać bezpośrednio bez potrzeby miareczkowania. Należy zachować stałą dawkę dzienną i częstość stosowania.

Produkt leczniczy Prepalepan jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Gotowy roztwór nadaje się wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Nie wymaga dalszego rozcieńczania. Należy go podać dożylnie w 15-minutowej infuzji.

Uwaga: Stężenie leku różni się od pozostałych dożylnych postaci leku lewetyracetam przeznaczonych do stosowania dożylnego.

Nie należy stosować produktu leczniczego, o ile zawiera zanieczyszczenia lub jest odbarwiony.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakończenie podawania

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; 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).

Niewydolność nerek

Podawanie lewetyracetamu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek może wymagać 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

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

Substancje pomocnicze:

Prepalepan 5 mg/ml zawiera 9,84 mg sodu w przeliczeniu na ml.

Prepalepan 10 mg/ml zawiera 9,14 mg sodu w przeliczeniu na ml.

Prepalepan 15 mg/ml zawiera 7,04 mg sodu w przeliczeniu na ml.

Należy uwzględnić zawartość sodu w produkcie, jeśli pacjent stosuje dietę ubogosodową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

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

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

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

Probenecyd

Wykazano, że probenecyd, 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 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 (etynyloestradolu 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.

Alkohol

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dokumentujące kilka prospektywnych rejestrów obserwacji rozwoju ciąży dotyczą skutków leczenia ponad 1000 kobiet poddanych monoterapii lewetyracetamem w okresie pierwszego trymestru ciąży. Zasadniczo dane te nie wskazują na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń wrodzonych, jakkolwiek nie można wykluczyć działania teratogennego. Stosowanie terapii z wykorzystaniem kilku leków przeciwpadaczkowych wykazuje wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń wrodzonych aniżeli monoterapia. Z tego względu, należy rozważyć monoterapię.

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

Prepalepan nie powinien być stosowany w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, 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, mając na uwadze 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 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 lub obsługiwanie maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższy profil działań niepożądanych oparto na analizie zbiorczej badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznej liczby 3 416 pacjentów leczonych lewetyracetamem po rozpatrzeniu wskazań do stosowania produktu. Przedstawione dane uzupełniono wynikami badań dodatkowych, prowadzonych metodą otwartą, jak również wynikami osiąganymi po wprowadzeniu produktu do obrotu rynkowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej, senność, bóle głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu zasadniczo nie wykazuje różnicowania w poszczególnych grupach wiekowych (wśród dorosłych oraz dzieci i młodzieży), ani w grupach pacjentów leczonych z poszczególnych rejestrowanych wskazań związanych z padaczką. Z uwagi na ograniczoną ekspozycję przy stosowaniu dożylnym oraz biorównoważność postaci dożylnej i doustnej, dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w postaci dożylnej oparto na badaniach bezpieczeństwa podawania postaci doustnej lewetyracetamu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt > 1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDra	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/ agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/ drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia

			zachowania, omamy , uczucie złości, stan splątania, ataki paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bóle głowy	zaburzenia równowagi, zawroty głowy, ospałość, drżenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów /ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetoza , dyskineza , hyperkinezja
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			urazy	

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

W niektórych 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 (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 Leitera-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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

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, kod ATC: N03AX14

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-1-pirolidynoocetowego) chemicznie nie powiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się inny niż sposób 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 leczniczego.

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 uogólnionymi (wyładowania padaczkowe/odpowiedź świetlnonapadowa), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Doświadczenie kliniczne

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych z lub bez napadów częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci od 4. roku życia z padaczką.

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach porównawczych, kontrolowanych placebo, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem dawek dobowych wynoszących 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg, podawanych w dwóch dawkach podzielonych, z okresem leczenia do 18 tygodni. Zsumowane dane wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, w okresie stosowania stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%; 31,6% i 41,3% dla dawek 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg lewetyracetamu, a w grupie otrzymującej placebo 12,6%.

Dzieci i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do 16 lat) oceniano w badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach dobowych). Zmniejszenie liczby napadów częściowych o 50% lub więcej tygodniowo, 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.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych z lub bez napadów 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 1000 – 3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95% CI: -7,8 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 odstawię 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 z napadami mioklonicznymi o 50% lub więcej na tydzień stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 21,0% chorych.

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 24-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci cierpiących na padaczkę idiopatyczną uogólnioną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC), odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym (młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości, dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości oraz padaczce z napadami *grand mal* występującymi po obudzeniu się). W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce 3000 mg/dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Zmniejszenie liczby napadów PGTC o 50% lub więcej na tydzień 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

Profil farmakokinetyczny został określony po podaniu doustnym. Pojedyncza dawka 1500 mg lewetyracetamu rozcieńczona w 100 ml zgodnego rozcieńczalnika, podawana w 15-minutowej infuzji jest biorównoważna względem postaci doustnej lewetyracetamu, 1500 mg, przyjmowanego jako 3 tabletki 500 mg.

Ocenie poddano dożylnie stosowanie dawek zawierających do 4000 mg produktu, rozcieńczonego w 100 ml roztworu chlorku sodu 0,9 %, podawanego w 15-minutowej infuzji, jak również dawek zawierających do 2500 mg produktu, rozcieńczonego w 100 ml roztworu chlorku sodu 0,9 %, podawanego w 5-minutowej infuzji. Nie wykazano problemów z bezpieczeństwem dotyczących profilu farmakokinetycznego ani profilu bezpieczeństwa.

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Niezależność profilu farmakokinetycznego lewetyracetamu od czasu została również potwierdzona po podaniu dawki 1500 mg w postaci infuzji dożylniej przez okres 4 dni podawane

2 razy na dobę. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką.

Dorośli i młodzież

Dystrybucja

Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}), osiągnięte u 17 pacjentów po jednej dawce dożylniej 1500 mg podanej w infuzji 15-minutowej, wynosiło $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe).

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 P₄₅₀.

Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym, w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

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

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 innych 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 $0,96 \text{ ml/min/kg mc.}$

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 $0,6 \text{ ml/min/kg mc.}$ i $4,2 \text{ ml/min/kg mc.}$, 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 wydzielenie 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 godz.). 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 klirensem kreatyniny. Z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się odpowiednie dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej Prepalepan 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 współistniejących zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu stosowanego dożylnie u dzieci i młodzieży. Jednak porównanie wyników badania farmakokinetycznego po podaniu dożylnym u dorosłych i po podaniu doustnym u dzieci, daje podstawę do mniemania, że wartość AUC lewetyracetamu nie wykaże zróżnicowania w przypadku dożylnego i doustnego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 12 lat.

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

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano 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..

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne 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 mc./dobę (6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human daily dose) w przeliczeniu na mg/m²) w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

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

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, przy zastosowaniu dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę powodowała istotną toksyczność dla

ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL wyniosła < 200 mg/kg mc./dobę dla samic i 200 mg/kg mc./dobę dla płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

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

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

Ocena ryzyka dla środowiska

Stosowanie produktu Prepalepan zgodnie z zaleceniami dotyczącymi produktu leczniczego, nie powinno prowadzić do skutków niepożądanych dla środowiska naturalnego (zob. punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt należy użyć natychmiast. W przypadku, gdy produkt nie zostanie użyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Okres ten nie powinien być na ogół dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek z podwójnym portem o pojemności 100 ml, w zewnętrznym worku z aluminium.

Worek jest wykonany z wielowarstwowego tworzywa poliolefinowego.

Jest wyposażony w dwa porty, służące do przyłączania rurek: port iniekcyjny i port typu twist-off z zakrętką.

Porty do przyłączania rurek są wykonane z materiału PP/EVA.

Opakowanie: 10 worków w tekturowym pudełku.

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

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednokrotnego użycia. Należy zniszczyć wszelkie resztki niewykorzystanego produktu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Neuro Pharma GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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