

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Tabletki 250 mg  
Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Tabletki 500 mg  
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Tabletki 750 mg  
Każda tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Tabletki 1000 mg  
Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Tabletki 250 mg  
Jasnoniebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach, z wyciśniętym symbolem LVT / 250 po jednej stronie.  
Tabletki można podzielić na połowy.

Tabletki 500 mg  
Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach, z wyciśniętym symbolem LVT / 500 po jednej stronie.  
Tabletki można podzielić na połowy.

Tabletki 750 mg  
Brzoskwiniowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach, z wyciśniętym symbolem LVT / 750 po jednej stronie.  
Tabletki można podzielić na połowy.

Tabletki 1000 mg  
Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach, z wyciśniętym symbolem LVT / 1000 po jednej stronie.  
Tabletki można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Lewetyracetam jest wskazany jako terapia wspomagająca:

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

Zalecaną dawką początkową jest 250 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększyć po dwóch tygodniach do początkowej dawki leczniczej, która wynosi 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę tę można dalej zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

##### *Leczenie wspomagające dorosłych ( $\geq 18$ lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) o masie ciała co najmniej 50 kg*

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 co dwa do czterech tygodni o 500 mg dwa razy na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

U osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz niżej „Zaburzenia czynności nerek”).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. W celu skorzystania z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CLkr) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), korzystając z następującego wzoru:

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

Następnie należy obliczyć CLkr dostosowany do powierzchni ciała pacjenta:

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

Dostosowanie dawkowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała >50 kg, z zaburzeniami czynności nerek

Grupa pacjentów (czynność nerek)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dawka i częstość podawania
Czynność prawidłowa	>80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Lekkie zaburzenia czynności	50-79	500 do 1000 mg dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30-49	250 do 750 mg dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności	<30	250 do 500 mg dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność Pacjenci poddawani dializie <sup>(1)</sup>	-	500 do 1000 mg raz na dobę <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> W pierwszym dniu leczenia lewetyracetamem zaleca się podanie dawki nasycającej 750 mg.

<sup>(2)</sup> Po dializie zaleca się podanie dawki uzupełniającej 250 do 500 mg.

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki lewetyracetamu w zależności od czynności nerek, gdyż klirens lewetyracetamu jest związany z czynnością nerek. Podstawą tego zalecenia jest badanie przeprowadzone u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

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

gdzie:

$k_s = 0,45$  u urodzonych o czasie niemowląt do 1. roku życia;

$k_s = 0,55$  u dzieci w wieku poniżej 13 lat i u młodzieży płci żeńskiej;

$k_s = 0,7$  u młodzieży płci męskiej

Dostosowanie dawkowania u niemowląt, dzieci i młodzieży o masie ciała <50 kg, z zaburzeniami czynności nerek

Grupa pacjentów (czynność nerek)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dawka i częstość podawania <sup>(1)</sup>	
		Niemowlęta od 1 do mniej niż 6 miesięcy	Niemowlęta od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała <50 kg
Czynność prawidłowa	>80	7 do 21 mg/kg mc. (0,07 do 0,21 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Lekkie zaburzenia czynności	50-79	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg mc. (0,035 do 0,105 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności	<30	3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa	--	7 do 14 mg/kg mc.	10 do 20 mg/kg mc.

niewydolność Pacjenci poddawani dializie		(0,07 do 0,14 ml/kg) raz na dobę <sup>(2) (4)</sup>	(0,10 do 0,20 ml/kg mc.) raz na dobę <sup>(3) (5)</sup>
--	--	--	--

- (1) W przypadku dawek mniejszych niż 250 mg i u pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek, należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.
- (2) W 1. dniu leczenia lewetyracetamem zaleca się podanie dawki nasycającej 10,5 mg/kg mc. (0,105 ml/kg mc.).
- (3) W 1. dniu leczenia lewetyracetamem zaleca się podanie dawki nasycającej 15 mg/kg mc. (0,15 ml/kg mc.).
- (4) Po dializie zaleca się podanie dawki uzupełniającej 3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.).
- (5) Po dializie zaleca się podanie dawki uzupełniającej 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wartość klirensu kreatyniny może niedoszacowywać stopnia niewydolności nerek. Dlatego zaleca się zmniejszenie dobowej dawki podtrzymującej o 50%, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Dzieci i młodzież

Lekarz powinien przepisać produkt leczniczy w najbardziej odpowiedniej postaci farmaceutycznej i mocy w zależności od wieku pacjenta, jego masy ciała oraz od dawki.

Postać tabletek nie jest odpowiednia do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. W tej grupie pacjentów preferowaną postacią produktu leczniczego jest roztwór doustny. Ponadto tabletki w dostępnych mocach nie są odpowiednie do podawania dawek mniejszych niż 250 mg lub do leczenia początkowego u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg i u pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki. We wszystkich wymienionych przypadkach należy zastosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

#### *Monoterapia*

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

Nie ma na ten temat dostępnych danych.

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

U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat preferowaną postacią produktu leczniczego jest roztwór doustny.

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

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawki nie należy zmniejszać lub zwiększać o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawka dla dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama, jak u dorosłych.

Zalecane dawkowanie 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 (0,6 ml) dwa razy na dobę	180 mg (1,8 ml) dwa razy na dobę
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dwa razy na dobę	300 mg (3 ml) dwa razy na dobę
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę	450 mg (4,5 ml) dwa razy na dobę
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) dwa razy na dobę	600 mg (6 ml) dwa razy na dobę

25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
Od 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

<sup>(1)</sup> U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej leczenie należy rozpocząć lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego o mocy 100 mg/ml.

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

*Leczenie wspomagające u niemowląt w wieku od 1 do mniej niż 6 miesięcy*

U niemowląt należy stosować produkt leczniczy w postaci roztworu doustnego.

#### Sposób podania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, popijając wystarczającą ilością płynu, niezależnie od posiłków. Dawkę dobową podaje się w dwóch równych dawkach podzielonych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Przerwanie leczenia

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być przerwane, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną zaleca się stopniowe jego odstawianie (np. dorośli i młodzież o masie ciała >50 kg: zmniejszenie dawki o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni; niemowlęta powyżej 6 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała <50 kg: dawki nie należy zmniejszać o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie; niemowlęta do 6 miesięcy: dawki nie należy zmniejszać o więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

#### Niewydolność nerek

Stosowanie lewetyracetamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wymagać dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się również ocenę czynności nerek przed ustaleniem odpowiedniej dawki (patrz punkt 4.2).

#### Samobójstwo

U pacjentów otrzymujących leki przeciwpadaczkowe (w tym lewetyracetam) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych, i rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentom (i opiekunom pacjentów) należy zalecić zgłaszanie się po pomoc medyczną w razie wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych.

#### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy w postaci tabletki nie jest odpowiedni do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dostępne dane dotyczące dzieci nie wykazują wpływu lewetyracetamu na wzrastanie i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrastanie, czynność układu dokrewnego, dojrzewanie i płodność pozostają nieznane.

Nie zbadano dokładnie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lewetyracetamu u niemowląt z padaczką w wieku poniżej 1 roku. Jedynie 35 niemowląt w wieku poniżej 1 roku (13 poniżej

6 miesięcy) otrzymywało produkt leczniczy w ramach badań klinicznych.

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

##### Leki przeciwpadaczkowe

Dane z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych w okresie przed wprowadzeniem produktu do obrotu wskazują, że ani lewetyracetam nie wpływa na stężenia w surowicy innych stosowanych aktualnie leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu), ani wymienione leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na farmakokinetykę lewetyracetamu.

Podobnie jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży otrzymujących lewetyracetam w dawce dobowej do 60 mg/kg mc. nie wykazano klinicznie znaczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Retrospektywna ocena interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że leczenie wspomagające lewetyracetamem podawanym doustnie nie wpływa na stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. Jednak dane wskazywały na zwiększenie o 20% klirensu lewetyracetamu u dzieci otrzymujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest jednak konieczne.

##### Probenecyd

Wykazano, że probenecyd (lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych) w dawce 500 mg cztery razy na dobę zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, ale nie samego lewetyracetamu. Mimo to stężenie metabolitu pozostaje małe. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalone na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Nie badano wpływu lewetyracetamu na probenecyd. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne wydzielane aktywnie produkty lecznicze, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

##### Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

Lewetyracetam w dawce dobowej 1000 mg nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu) ani na parametry układu dokrewnego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu). Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; nie zmieniał również czasu protrombinowego. Jednoczesne stosowanie z digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę lewetyracetamu.

##### Leki zobojętniające

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu leków zobojętniających na wchłanianie lewetyracetamu.

##### Leki przeczyszczające

Istnieją pojedyncze doniesienia o zmniejszonej skuteczności lewetyracetamu podanego doustnie razem z makrogolem (osmotycznym lekiem przeczyszczającym). Z tego względu nie należy przyjmować doustnie makrogolu na godzinę przed i godzinę po podaniu lewetyracetamu.

##### Pokarm i alkohol

Pokarm nie zmienia stopnia wchłaniania lewetyracetamu, ale nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania.

Nie ma dostępnych danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

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

##### Ciąża

Prospektywne dane z okresu po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu pochodzące z kilku rejestrów dokumentują skutki stosowania lewetyracetamu w monoterapii w pierwszym trymestrze

ciąży u ponad 1000 kobiet. Ogólnie dane te nie wskazują na znaczące zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych wad rozwojowych, chociaż nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania teratogennego. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych niż monoterapia, dlatego należy rozważyć stosowanie monoterapii. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli nie jest to klinicznie konieczne, lewetyracetamu nie należy stosować w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

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% wyjściowej wartości sprzed ciąży). U kobiet w ciąży leczonych lewetyracetamem należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. Przerwanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

#### Karmienie piersią

Lewetyracetam przenika do mleka kobiecego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią. Jeśli jednak leczenie lewetyracetamem w okresie karmienia piersią jest konieczne, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem, biorąc pod uwagę znaczenie karmienia piersią.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego na płodność (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych klinicznych, a potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwe różnice w osobniczej wrażliwości, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności pacjentom wykonującym złożone czynności, takie jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjentom nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn do czasu upewnienia się, że produkt leczniczy nie wpływa na wykonywanie tych czynności.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podstawą przedstawionego niżej profilu działań niepożądanych jest analiza łącznych danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących stosowania lewetyracetamu we wszystkich badanych wskazaniach. Dane uzyskano łącznie u 3416 pacjentów leczonych lewetyracetamem i uzupełniono je wynikami odpowiednich otwartych rozszerzonych badań, a także danymi z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, ból głowy, uczucie zmęczenia i zawroty głowy. Profil bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu jest zasadniczo taki sam we wszystkich grupach wiekowych (u dorosłych, dzieci i młodzieży) oraz we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach związanych z padaczką.

#### Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

Działania niepożądane notowane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku >1 miesiąca) i po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: 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  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja	Kategoria częstości
--------------	---------------------

układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość	Próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, nieprawidłowe zachowanie, omamy, uczucie gniewu, stan splątania, napady paniki, chwiejność afektu/zmiany nastroju, pobudzenie	Samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ból głowy	Drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), letarg, drżenie	Niepamięć, osłabienie pamięci, nieprawidłowa koordynacja/ataksja, parestezje, zaburzenia uwagi	Choreoatetoz, dyskineza, hiperkineza
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, niestrawność,		Zapalenie trzustki



		wymioty, nudności		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, wyprysk, świąd	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Oslabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia/zmęczenie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Urazy	

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

Ryzyko jadłowstrętu jest większe, jeśli lewetyracetam stosowany jest w skojarzeniu z topiramatem. W kilku przypadkach łysienie ustępowało po odstawieniu lewetyracetamu. W niektórych przypadkach pancytopenii rozpoznano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

#### Dzieci i młodzież

Łącznie 190 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat otrzymywało lewetyracetam w ramach kontrolowanych placebo oraz otwartych uzupełniających badań. Sześćdziesięcioro (60) spośród nich uczestniczyło w badaniach kontrolowanych placebo. Z grupy wiekowej od 4 do 16 lat (łącznie 645 pacjentów), uczestniczącej w kontrolowanych placebo oraz otwartych uzupełniających badaniach, 233 pacjentów było leczonych lewetyracetamem w ramach badań kontrolowanych placebo. Wyniki uzyskane w obu grupach wiekowych uzupełniono o dane z okresu po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu.

Profil działań niepożądanych lewetyracetamu w obu grupach wiekowych oraz we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach związanych z padaczką był zasadniczo podobny. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów pediatrycznych uzyskane podczas badań kontrolowanych placebo odpowiadały profilowi bezpieczeństwa lewetyracetamu u dorosłych, z wyjątkiem behawioralnych i psychiatrycznych działań niepożądanych, które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat częściej niż w innych grupach wiekowych lub częściej niż wskazuje to ogólny profil bezpieczeństwa występowały: wymioty (bardzo często: 11,2%), pobudzenie (często: 3,4%), zmiany nastroju (często: 2,1%), chwiejność afektu (często: 1,7%), agresja (często: 8,2%), nieprawidłowe zachowanie (często: 5,6%) i letarg (często: 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat częściej niż w innych grupach wiekowych lub w ogólnym profilu bezpieczeństwa występowały: drażliwość (bardzo często: 11,7%) i zaburzenia koordynacji (często: 3,3%).

W kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą badania równoważności (ang. non-inferiority) dotyczącym bezpieczeństwa stosowania oceniano 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 w odniesieniu do 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 na pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia (Kwestionariusza zachowań dziecka Achenbacha (ang. Achenbach Child Behavior Checklist, CBCL). Jednak u pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długotrwałego, otwartego badania obserwacyjnego, pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych zazwyczaj nie występowało; zwłaszcza 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 181C, 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 i śpiączkę.

#### Postępowanie po przedawkowaniu

Po znacznym przedawkowaniu można zastosować płukanie żołądka lub wywołać wymioty. Nie ma swoistej odtrutki na lewetyracetam. Leczenie przedawkowania jest objawowe, 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-1-pirolidynoocetowego) chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, ale wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Badania *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 przez hamowanie prądów  $Ca^{2+}$  typu N oraz zmniejszenie uwalniania 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 wiązania 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 uczestniczyć w przeciwpadaczkowym działaniu produktu leczniczego.

### Działania farmakodynamiczne

Lewetyracetam indukuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych bez działania drgawkotwórczego. Główny metabolit jest nieaktywny.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą, w których przez okres do 18 tygodni stosowano dawki dobowe 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg, podawane w 2 dawkach podzielonych. Analiza łącznych danych wykazała, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie o co najmniej 50% liczby napadów częściowych w tygodniu w porównaniu z okresem odniesienia po zastosowaniu stałych dawek leku (12/14 tygodni leczenia), wynosił odpowiednio 27,7%, 31,6% i 41,3% dla dawek 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg lewetyracetamu i 12,6% w grupie otrzymującej placebo.

#### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci i młodzieży (od 4 do 16 lat) ustalono w trwającym 14 tygodni kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, obejmującym 198 pacjentów. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach na dobę). Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o co najmniej 50% w porównaniu z okresem odniesienia stwierdzono u 44,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas dalszego długotrwałego leczenia całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy stwierdzono u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 7,2% pacjentów.

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 1 miesiąca do mniej niż 4 lat) ustalono w trwającym 5 dni kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, obejmującym 116 pacjentów. Pacjenci otrzymywali 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 zwiększaną do 40 mg/kg mc./dobę u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy oraz 25 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększaną do 50 mg/kg mc./dobę u niemowląt i dzieci od 6 miesięcy do poniżej 4 lat. Całkowitą dawkę dobową podawano w dwóch dawkach podzielonych.

Głównym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów, u których średnia dobowo częstość napadów zmniejszyła się o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnej zapisu wideo-EEG przez jedną osobę podlegającą zamaskowaniu. Analiza skuteczności objęła 109 pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 24-godzinne badanie wideo-EEG zarówno w okresie wyjściowym, jak i w okresach oceny. U 43,6%

pacjentów leczonych lewetyracetamem i 19,6% pacjentów otrzymujących placebo obserwowano odpowiedź na leczenie. Wyniki te są zgodne w całej grupie wiekowej. Podczas dalszego długotrwałego leczenia u 8,6% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej 6 miesięcy, a u 7,8% pacjentów napady nie występowały przez co najmniej rok.

*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 z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych, 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 od 400 do 1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce od 1000 do 3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od uzyskanej odpowiedzi 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 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 leczenie wspomagające lewetyracetamem (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 trwającym 16 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u pacjentów w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną z napadami mioklonicznymi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o co najmniej 50% stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na co najmniej rok u 21,0% pacjentów.

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

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

Zmniejszenie liczby napadów PGTC w tygodniu o co najmniej 50% 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 co najmniej rok u 31,5% pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Zmiana klirensu nie występuje po podaniu wielokrotnym. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą lub rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką jest porównywalny.

Ze względu na całkowite i liniowe wchłanianie, stężenie lewetyracetamu w osoczu można przewidzieć na podstawie dawki doustnej wyrażonej w mg/kg masy ciała. Dlatego monitorowanie stężenia lewetyracetamu w osoczu nie jest konieczne.

Wykazano znaczącą korelację między stężeniem w ślinie i w osoczu u dorosłych i dzieci (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu w zakresie 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%.

Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte po 1,3 godziny od podania. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po 2 dniach 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*

Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania lewetyracetamu do tkanek u ludzi.

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

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

#### *Metabolizm*

Lewetyracetam nie jest znacząco metabolizowany u ludzi. Głównym szlakiem metabolizmu (24% dawki) jest enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. W wytwarzaniu głównego metabolitu (ucb L057) nie biorą udziału izoenzymy cytochromu P450 w wątrobie. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

*In vitro* wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamują aktywności głównych izoenzymów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), transferazy glukuronylowej (UGT1A1 i UGT1A6) oraz aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetyracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetyracetam nie wpływał lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 lub UGT1A1. Lewetyracetam powodował łagodną 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 wzajemne interakcje lewetyracetamu i innych substancji są mało prawdopodobne.

#### Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu u dorosłych wynosi  $7 \pm 1$  godzina 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 drogą wydalania jest wydalanie w moczu, które stanowi średnio 95% dawki (około 93% dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalanie z kałem stanowi tylko 0,3% dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin całkowite wydalanie w moczu lewetyracetamu i jego głównego metabolitu stanowi odpowiednio 66% i 24% dawki.

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

Wydalanie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensem kreatyniny.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się 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 między dializami i około 3,1 godziny podczas dializy. Podczas typowej 4-godzinnej dializy zostaje usunięte 51% lewetyracetamu.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U osób z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnej zmiany klirensu lewetyracetamu. U większości osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby klirens lewetyracetamu był zmniejszony o ponad 50% na skutek współistniejących zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

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

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) okres półtrwania lewetyracetamu u dzieci (od 6 do 12 lat) z padaczką wynosi 6,0 godzin. Pozorny klirens przeliczany na masę ciała jest o około 30% większy niż u dorosłych z padaczką.

Lewetyracetam podawany wielokrotnie w doustnej dawce od 20 do 60 mg/kg mc./dobę dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od

0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano liniowe i proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego i pola powierzchni pod krzywą. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

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

Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego 100 mg/ml, podany dzieciom (od 1 miesiąca do 4 lat) z padaczką w pojedynczej dawce (20 mg/kg mc.), był szybko wchłaniany, a jego stężenie maksymalne w osoczu stwierdzano po upływie około 1 godziny od podania. 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. Działanie to było wyraźne u młodszych dzieci i zmniejszało się wraz z wiekiem, a u dzieci w wieku około 4 lat traciło znaczenie.

W obu populacyjnych analizach farmakokinetycznych stwierdzano 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, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działaniami niepożądanymi, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, ale obserwowano u szczurów i w mniejszym stopniu u myszy po ekspozycji podobnej jak u ludzi i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były 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 stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność samców i samic szczura ani na zdolność rozrodu po podaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę [6-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. maximum recommended human daily dose, MRHD) w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. lub ekspozycję] u rodziców i w pokoleniu F1.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (ang. embryo-fetal development, EFD) na szczurach, stosując dawki 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z nich stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem zmian/nieprawidłowości szkieletowych po zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę. Nie obserwowano wpływu na umieralność zarodków ani zwiększonej częstości wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), wynosiła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów (12 x MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.) i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, stosując dawki 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 liczbą płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL była mniejsza niż 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> pc.).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i pourodzeniowego u szczurów z zastosowaniem

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, wzrastania i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6 x MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.).

W badaniach na noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie obserwowano działań niepożądanych w żadnym ze standardowych punktów końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17 x MRHD w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.).

#### Ocena Ryzyka Środowiskowego (ang. Environmental Risk Assessment, ERA)

Jest mało prawdopodobne, aby Dretacen stosowany zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji o leku miał niedopuszczalny wpływ na środowisko (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon K25  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Talk  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka:*

##### Tabletki 250 mg

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 600  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Indygotyna (E132)

##### Tabletki 500 mg

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 600  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

##### Tabletki 750 mg

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 600  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

##### Tabletki 1000 mg

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza



Makrogol 600  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Dla butelki po pierwszym otwarciu: 100 dni

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki 250 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek. Butelki z HDPE z zakrętką z PP i kapsułką ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek.

Tabletki 500 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek. Butelki z HDPE z zakrętką z PP i kapsułką ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek.

Tabletki 750 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek. Butelki z HDPE z zakrętką z PP i kapsułką ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek.

Tabletki 1000 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 200 tabletek. Butelki z HDPE z zakrętką z PP i kapsułką ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tabletki 250 mg	Pozwolenie nr 19512
Tabletki 500 mg	Pozwolenie nr 19513
Tabletki 750 mg	Pozwolenie nr 19514
Tabletki 1000 mg	Pozwolenie nr 19515

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.12.2011 r.

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