

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).
Każda tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).
Każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu (*Levetiracetamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: [tylko dla dawki 750mg]
Każda tabletki powlekana zawiera 0,12 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Levetiracetam Aurovitas, 250 mg, tabletki powlekane

Niebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „E” i „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wielkość tabletek: 14,7 mm x 6,9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Levetiracetam Aurovitas, 500 mg, tabletki powlekane

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „E” i „11” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wielkość tabletek: 18,3 mm x 8,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Levetiracetam Aurovitas, 750 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „E” i „12” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wielkość tabletek: 19,8 mm x 9,2 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Levetiracetam Aurovitas, 1000 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną linią podziału oddzielającą wytłoczenia „E” i „13” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Wielkość tabletek: 22,5 mm x 10,7 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z

nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas jest wskazany jako terapia wspomagająca:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Częściowe napady padaczkowe

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

Wszystkie wskazania

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

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

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 250 mg lub 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

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

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

Zakończenie podawania

Jeśli leczenie lewetyracetamem ma być zakończone, zaleca się jego stopniowe odstawianie [np. dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg: zmniejszanie dawki o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni; niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy, dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg: zmniejszanie dawki o nie więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): zmniejszanie dawki o nie więcej niż 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

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

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

U dorosłych pacjentów dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CL_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl) u dorosłych i młodzieży o masie ciała 50 kg i więcej, posługując się następującym wzorem:

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

Następnie klirens kreatyniny jest przeliczany na powierzchnię ciała (ang. BSA - *Body Surface Area*) w następujący sposób:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Dawkowanie i częstość stosowania ⁽¹⁾	
		Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy życia	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy życia, dzieci i młodzież o masie ciała

			mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	≥ 80	7 do 21 mg/kg mc. (0,07 do 0,21 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie czynności	50-79	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg mc. (0,035 do 0,105 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	< 30	3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie	-	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) jeden raz na dobę ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ W przypadku dawek poniżej 250 mg oraz pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

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

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

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

⁽⁵⁾ po dializie zalecana jest dawka uzupełniająca 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, klirens kreatyniny może nie oddawać w pełni stopnia rzeczywistej, współistniejącej niewydolności nerek. Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50%, w przypadkach, gdy klirens kreatyniny wynosi < 60 ml/min/1,73 m².

Dzieci i młodzież

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

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas w postaci roztworu doustnego.

Monoterapia

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

Brak dostępnych danych.

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

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

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

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

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

We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka początkowa u dzieci i młodzieży o masie ciała 25 kg powinna wynosić 250 mg dwa razy na dobę, a dawka maksymalna 750 mg dwa razy na dobę.

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

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

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

Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Po podaniu doustnym lewetyracetam może pozostawiać gorzki smak.

Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

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

Ostre uszkodzenie nerek

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

Liczba krwinek

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

Samobójstwa

U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza

wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, 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 przypadku wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych.

Nietypowe i agresywne zachowania

Lewetyracetam może powodować objawy psychotyczne i zaburzenia behawioralne, w tym drażliwość i agresywność. Pacjenci leczeni lewetyracetamem powinni być monitorowani pod kątem rozwoju objawów psychiatrycznych sugerujących istotne zmiany nastroju i (lub) osobowości. W przypadku zauważenia takich zachowań należy rozważyć dostosowanie leczenia lub jego stopniowe zaprzestanie. Jeżeli rozważane jest przerwanie leczenia, należy zapoznać się z punktem 4.2.

Pogorszenie napadów

Podobnie jak inne leki przeciwpadaczkowe, lewetyracetam może w rzadkich przypadkach spowodować zwiększenie częstości lub nasilenie napadów. Ten paradoksalny efekt zgłaszano najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia lewetyracetamem lub po zwiększeniu dawki i był on odwracalny po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie skontaktował się z lekarzem prowadzącym w przypadku zaostrzenia padaczki.

Brak skuteczności lub pogorszenie napadów zgłaszano na przykład u pacjentów z padaczką związaną z mutacjami genu kodującego podjednostkę alfa 8 kanału sodowego bramkowanego napięciem (SCN8A).

Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

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

Dzieci i młodzież

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

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

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas, 750 mg, tabletki powlekane zawierają barwnik E 110, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z okresu przed wprowadzeniem produktu 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 pediatrycznych dzieci i młodzieży 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.

Metotreksat

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, co skutkuje przedłużonym utrzymywaniem się zwiększonego stężenia metotreksatu we krwi i przedłużenie ekspozycji do poziomu potencjalnie toksycznego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy uważnie monitorować stężenie metotreksatu i lewetyracetamu.

Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

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

Leki przeczyszczające

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

Pokarm i alkohol

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

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Zmiany fizjologiczne zachodzące podczas ciąży mogą wpływać na stężenie lewetyracetamu. Obserwowano zmniejszenie stężenia lewetyracetamu w osoczu podczas ciąży. Zmniejszenie stężenia jest bardziej wyraźne w trzecim trymestrze (do 60% wartości względem okresu wyjściowego, przed ciążą). W przypadku kobiet w ciąży stosujących lewetyracetam należy zapewnić odpowiednie postępowanie kliniczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewetyracetam ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt > 1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. Działania niepożądane uszeregowano według stopnia ciężkości, a częstość ich występowania została określona w następujący sposób: bardzo często

($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA	Częstość występowania				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego				wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS) ⁽¹⁾ nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała ⁽¹⁾ , zwiększenie masy ciała	hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/ agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/ drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, atak paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, majaczenie	zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne ⁽²⁾
Zaburzenia układu nerwowego	senność, bóle głowy	drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie	niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezja, zaburzenia koncentracji uwagi	choreoatetozą, dyskineza, hiperkinezja, zaburzenia chodu, encefalopatia, zaostrzenie napadów padaczkowych, złośliwy zespół neuroleptyczny ⁽³⁾	
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)			
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT w badaniu	

				elektrokardio- graficznym	
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	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysienie, wyprysk, świąd	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	rabdomioliza i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ⁽³⁾	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/ zmęczenie			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			urazy		

⁽¹⁾ Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

⁽²⁾ W ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano bardzo rzadkie przypadki rozwoju zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) u pacjentów z OCD lub z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie.

⁽³⁾ Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków, w porównaniu z pacjentami nie pochodzącymi z Japonii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości wielonarządowej

U pacjentów leczonych lewetyracetamem rzadko zgłaszano reakcje nadwrażliwości wielonarządowej (znane również jako reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, DRESS).

Objawy kliniczne mogą wystąpić od 2. do 8. tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Reakcje te mają różną postać, ale zazwyczaj objawiają się gorączką, wysypką, obrzękiem twarzy, powiększeniem węzłów chłonnych, zaburzeniami w obrazie krwi i mogą być związane z zajęciem różnych układów narządów, głównie wątroby. W razie podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości wielonarządowej, należy przerwać stosowanie lewetyracetamu.

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

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

W kilku przypadkach zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

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

Dzieci i młodzież

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.

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

Profil działań niepożądanych 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 u dzieci i młodzieży, zaprojektowane w celu wykazania, że produkt leczniczy nie jest gorszy (ang. non-inferiority), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychiczne u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z napadami częściowymi. Stwierdzono, że lewetyracetam nie różnił się (nie był gorszy) od placebo pod względem zmiany Złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (ang. Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) wobec stanu wyjściowego, w populacji zefiniowanej przez protokół badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia - Kwestionariusza zachowań dziecka Achenbacha (ang. CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długoterminowego, otwartego badania obserwacyjnego, zazwyczaj nie występowało jednak pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych; w szczególności wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, w tym z możliwością zastosowania hemodializy. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
kod ATC: N03AX14.

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-l-pirolidyno-octowego) chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania

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

Działania farmakodynamiczne

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowiedź świetlno-napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca 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 w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6% dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. W długotrwałym leczeniu stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 7,2% chorych.

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

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

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

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

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR,) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400-1200 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 odstawione u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, u których występowała idiopatyczna padaczka uogólniona z napadami mioklonicznymi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Zmniejszenie liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi o 50% lub więcej, stwierdzono u 58,3% leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na 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 w tygodniu o 50% lub więcej stwierdzono u 72,2% leczonych lewetyracetamem i u 45,2% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów toniczno-klonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 47,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 31,5% pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Ze względu na fakt, że wchłanianie jest całkowite i ma przebieg liniowy, można przewidzieć stężenie lewetyracetamu w osoczu na podstawie dawki doustnej lewetyracetamu, wyrażonej w mg/kg masy ciała. Dlatego nie ma potrzeby monitorowania stężenia lewetyracetamu w osoczu.

Wykazano znaczącą korelację u dorosłych i dzieci pomiędzy stężeniem w ślinie i w osoczu (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wahał się pomiędzy 1 do 1,7 dla produktu w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla produktu w postaci roztworu doustnego).

Dorośli i młodzież

Wchłanianie

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

Stężenie maksymalne w osoczu ($C_{\max}$) jest osiągane po 1,3 godzinie po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne ($C_{\max}$) wynosi zazwyczaj 31 $\mu\text{g/ml}$, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę, $C_{\max}$ wynosi 43 $\mu\text{g/ml}$. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania preparatu do tkanek u ludzi. Ani lewetyracetam, ani jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza ($< 10\%$). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

Metabolizm

U ludzi, lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu. Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy współdziale 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 pirolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie pierścienia pirolidynowego (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 *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego.

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

Wydalanie

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

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

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

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

skorelowane z klirensiem kreatyniny.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

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

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam 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 pod krzywą. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens lewetyracetamu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

Niemowlęta i dzieci (od 1 miesiąca do 4 lat)

Po podaniu pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) 100 mg/ml roztworu doustnego dzieciom z padaczką (od 1 miesiąca do 4 lat), lewetyracetam był szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne w osoczu zaobserwowano po upływie około 1 godziny od podania. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że okres półtrwania był krótszy (5,3 godziny) niż u dorosłych (7,2 godziny) i pozorny klirens 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 współzależna od pozornego klirensu (klirens ulegał zwiększeniu wraz ze wzrostem masy ciała) i pozorną objętością dystrybucji. Również wiek wpływał na oba parametry. Wpływ ten był wyraźny u młodszych dzieci i zmniejszał się wraz z wiekiem, a u dzieci w wieku około 4 lat tracił znaczenie.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne dotyczące farmakologii,

bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz właściwości rakotwórczych, nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi. U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, w przypadku 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, z zastosowaniem dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. W jednym z dwóch badań EFD, po zastosowaniu dawki 3600 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem występowania zmian/nieprawidłowości szkieletowych. Nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność zarodków ani zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Dawka, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang. NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*), wynosiła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. MRHD, *maximum recommended human daily dose*), w przeliczeniu na mg/m²] i 1200 mg/kg mc./dobę dla płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, z zastosowaniem dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc./dobę. Dawka 1800 mg/kg mc./dobę wykazywała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i powodowała 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 z zastosowaniem 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 lub dojrzewania, gdy stosowano dawki do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna, bezwodna (E 551)

Powidon (K-30) (E 1201)

Talk (E 553b)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka Opadry Blue o składzie:

250 mg: hypromeloza 3cP, hypromeloza 6cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000, indygotyna lak (E 132).

Otoczka Opadry Yellow o składzie:

500 mg: hypromeloza 3cP, hypromeloza 6cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000, żelaza tlenek żółty (E 172).

Otoczka Opadry Orange o składzie:

750 mg: hypromeloza 3cP, hypromeloza 6cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000, żelaza tlenek czerwony (E 172), indygotyna lak (E 132), żółcień pomarańczowa (E 110).

Otoczka Opadry Blue OY-S-30913 o składzie:

1000 mg: hypromeloza 5cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Levetiracetam Aurovitas tabletki powlekane pakowany jest w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium lub pojemniki z HDPE z zamknięciem z PP, w tekturowym pudełku.

Opakowania:

Opakowanie typu blister: 20, 30, 50, 60, 100, 200 i 500 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE: 30, 100, 200 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg – 20070

500 mg – 20071

750 mg – 20072

1000 mg – 20073

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-05-08

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017-07-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-04-08