

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Normeg, 250 mg: każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu.
Normeg, 500 mg: każda tabletki powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu.
Normeg, 750 mg: każda tabletki powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu.
Normeg, 1000 mg: każda tabletki powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Normeg, 250 mg

Niebieskie, podłużne tabletki powlekane o długości 12,6 mm i szerokości 6,1 mm, z linią podziału po obydwu stronach.

Normeg, 500 mg

Żółte, podłużne tabletki powlekane o długości 16,1 mm i szerokości 7,6 mm, z linią podziału po obydwu stronach.

Normeg, 750 mg

Pomarańczowe, podłużne tabletki powlekane o długości 18,6 mm i szerokości 8,6 mm, z linią podziału po obydwu stronach.

Normeg, 1000 mg

Białe do prawie białych, podłużne tabletki powlekane o długości 19,1 mm i szerokości 10,1 mm, z linią podziału po obydwu stronach.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

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 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

Częściowe napady padaczkowe

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

Wszystkie wskazania

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

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

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 nie powinno być większe niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta [w wieku do 6 miesięcy]: zmniejszanie dawki nie powinno być większe niż o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

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

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

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

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

Następnie należy określić CL_{kr} dostosowany do powierzchni ciała (ang. *body surface area* – BSA) według poniższego wzoru:

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka i częstość stosowania
Czynność prawidłowa	≥ 80	500 do 1500 mg dwa razy na dobę
Łagodne 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 nerek, pacjenci poddawani dializie ⁽¹⁾	-	500 do 1000 mg jeden raz na dobę ⁽²⁾

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

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

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawki lewetyracetamu należy dostosować w zależności od czynności nerek, ponieważ klirens lewetyracetamu jest związany z czynnością nerek. Zalecenie to jest oparte na badaniu przeprowadzonym u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności 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):

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

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73m ²)	Dawka i częstość stosowania ⁽¹⁾	
		Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy, 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
Łagodne 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. (0,0035 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, dawek, które nie są wielokrotnością 250 mg i gdy zalecanej dawki nie można osiągnąć przez przyjęcie kilku tabletek, oraz pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki, należy zastosować roztwór doustny

⁽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. (0,105 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 łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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. Postacią odpowiednią do stosowania w tej grupie wiekowej jest lewetyracetam w postaci roztworu doustnego. Dodatkowo, moce dostępne w postaci tabletek nie są odpowiednie do leczenia początkowego dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy zastosować roztwór doustny.

Monoterapia

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu 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, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg

Roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat.

U dzieci w wieku 6 lat i starszych, w przypadku dawek poniżej 250 mg, dawek, które nie są wielokrotnością 250 mg i gdy zalecanej dawki nie można osiągnąć poprzez przyjęcie kilku tabletek, oraz u pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek, należy stosować roztwór doustny.

We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. 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 we wszystkich wskazaniach.

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 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, inne 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 zaburzeniami czynności nerek może wymagać odpowiedniego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników badań klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy depresji i (lub) myśli oraz zachowania samobójcze.

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

Tak jak inne leki przeciwpadaczkowe, lewetyracetam może w rzadkich przypadkach spowodować zwiększenie częstości lub nasilenie napadów. Ten paradoksalny efekt zgłaszano w większości w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia lewetyracetamem lub 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 skorygowanego odstępu QT, pacjentów leczonych jednocześnie z zastosowaniem leków wpływających na skorygowany odstęp QT lub pacjentów z występującą w przeszłości istotną chorobą serca albo zaburzeniami elektrolitowymi.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy w postaci tabletki nie jest odpowiedni 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 nieznane.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, lamotryginy, gabapentyny i prymidonu) oraz że powyższe leki przeciwpadaczkowe nie wpływają na właściwości farmakokinetyczne lewetyracetamu.

Podobnie jak u dorosłych, u pacjentów pediatrycznych przyjmujących lewetyracetam w dawce do 60 mg/kg mc. na dobę nie uzyskano 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

Odnotowano, że jednoczesne stosowanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, co powoduje wzrost stężenia metotreksatu we krwi i zwiększenie/przedłużenie ekspozycji do poziomu potencjalnie toksycznego. Należy uważnie monitorować stężenie lewetyracetamu i metotreksatu we krwi u pacjentów leczonych tymi lekami jednocześnie.

Doustne środki antykoncepcyjne i inne interakcje farmakokinetyczne

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

Leki przeczyszczające

Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszonej skuteczności lewetyracetamu po jednoczesnym doustnym podaniu lewetyracetamu z makrogolem, osmotycznym środkiem przeczyszczającym. Dlatego nie należy przyjmować makrogolu doustnie na godzinę przed oraz 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 podczas 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. Jeśli jednak konieczne jest leczenie podczas karmienia piersią, należy uwzględniając znaczenie karmienia piersią, rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewetyracetam wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu możliwości różnic w osobniczej wrażliwości, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, u niektórych pacjentów może wystąpić senność lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu, pacjentom wykonującym czynności złożone np.: prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zaleca się ostrożność. 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 3416 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) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającego się 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i 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 immunolo-				wysypka polekowa z eozynofilią	

gicznego				i objawami układowymi (zespół DRESS), nadwrażliwość (w tym obrzęk naczyń i wstrząs anafilaktyczny)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne		depresja, wrogość/ agresja, lęk, bezsenność, nerwowość/ drażliwość	próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/ wahania nastroju, pobudzenie	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, majaczenie	zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne**
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*	
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)			
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	

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	martwicze, toksyczne oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			osłabienie mięśni, ból mięśni	rabdomioliza i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostre uszkodzenie nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia/zmęczenie			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			urazy		

*Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków, w porównaniu z pacjentami nie pochodzącymi z Japonii

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku jednoczesnego podawania lewetyracetamu i topiramatu. W kilku przypadkach łysienia zmiany ustąpiły po odstawieniu lewetyracetamu. W kilku przypadkach pancytopenii 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 dotyczącymi 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 stosowania 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%).

W kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu równoważności (ang. non-inferiority) dotyczącym bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży 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 pod względem zmiany Złożonego wyniku testu pamięci w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (ang. *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego, w populacji zdefiniowanej przez protokół badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia - Kwestionariusza zachowań dziecka Achenbacha (ang. *CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*).

Jednak u pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam długookresowo, w otwartym badaniu obserwacyjnym, zazwyczaj nie występowało pogorszenie w zakresie funkcji behawioralnych i emocjonalnych. W szczególności, wyniki pomiarów dotyczących zachowań agresywnych nie były gorsze od wartości wyjściowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek przez wykonanie płukania żołądka lub wywołanie wymiotów. Nie istnieje żadna swoista odtrutka na lewetyracetam.

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 piperidinu (S-enancjomer amidu kwasu α -etylo-2-oksy-1-piperidyno-octowego), chemicznie nie powiązaną 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 przewodnictwa nerwowego.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu *N* oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neuroprzekazników. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech badaniach porównawczych, z grupą kontrolną 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 (w wieku od 4 do 16 lat), oceniano w badaniu porównawczym, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc. na dobę (w dwóch dawkach podzielonych).

Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6% pacjentów leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas długookresowej kontynuacji leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej u 7,2% pacjentów.

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo, obejmującym 116 pacjentów, leczonych przez 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 dwa razy na dobę.

Pierwszorzędownym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobowa częstość występowania napadów zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnej zapisu wideo-EEG przez wyznaczoną odgórnie osobą podlegającą zamaskowaniu. 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 (ang. *controlled release* – 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 na dobę lub lewetyracetam w dawce 1000–3000 mg na 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% 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 (u 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, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, u których występowała idiopatyczna padaczka uogólniona z napadami mioklonicznymi odpowiadająca różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów występowała młodzieńcza padaczka miokloniczna.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Zmniejszenie o 50% lub więcej liczby dni w tygodniu z napadami mioklonicznymi, stwierdzono u 58,3% pacjentów leczonych lewetyracetamem i u 23,3% pacjentów przyjmujących placebo. Podczas dłuższej kontynuacji leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów mioklonicznych na co najmniej 6 miesięcy u 28,6% pacjentów, a na rok lub dłużej 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 24-tygodniowym badaniu porównawczym, z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem dorosłych, młodzieży i niewielkiej liczby dzieci, u których występowała idiopatyczna padaczka uogólniona z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *primary generalized tonic-clonic* – 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 na dobę u dorosłych i młodzieży oraz 60 mg/kg mc. na dobę u dzieci, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Dorośli i młodzież

Wchłanianie

Lewetyracetam szybko się wchłania po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%.

Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte 1,3 godziny po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne (C_{max}) wynosi zazwyczaj 31 $\mu\text{g/ml}$, a po podaniu 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 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

U ludzi, lewetyracetam nie jest metabolizowany w znacznym stopniu. Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu, ucb L057, nie zachodzi przy współdziałaniu wątrobowych izoenzymów cytochromu P₄₅₀. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

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

W hodowlach ludzkich hepatocytów, lewetyracetam nie wpływał 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 środkami antykoncepcyjnymi, digoksyną i warfaryną wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej aktywacji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub innych substancji z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7 ± 1 godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania lub po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 ml/min/kg mc. Lewetyracetam jest głównie wydalany z moczem, średnio 95% dawki (około 93% dawki jest wydalone w ciągu 48 godzin). Wydalanie z kałem stanowi tylko około 0,3% dawki.

W ciągu pierwszych 48 godzin łączne 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 współzależne od klirensu 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).

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny całkowity klirens lewetyracetamu oraz jego głównego metabolitu jest współzależny od klirensu 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 ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosił 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 łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnej zmiany klirensu lewetyracetamu. U większości osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, klirens lewetyracetamu był zmniejszony o ponad 50% z powodu współistniejących zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat)

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

Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc. na dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało po 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano liniowe wchłanianie, aż do uzyskania stężenia maksymalnego i proporcjonalne zwiększanie obszaru 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 po podaniu. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że okres półtrwania był krótszy (5,3 godziny) niż u dorosłych (7,2 godziny) a pozorny klirens 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 bezpieczeństwa farmakologii, genotoksyczności oraz potencjału rakotwórczego, nie stwierdzono szczególnego ryzyka stosowania u ludzi.

U szczurów i w mniejszym stopniu u myszy, po podobnej jak u ludzi ekspozycji, obserwowano działania niepożądane, których nie stwierdzono w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Objawy te obejmują zmiany w wątrobie, wskazujące na reakcje adaptacyjne, tj. zwiększenie masy i przerost środkowej części zrazika, nacieczenie tłuszczowe oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w osoczu.

Nie zaobserwowano reakcji niepożądanych wpływających na płodność lub rozmnażanie u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc. na dobę [6-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. *MRHD*, *maximum recommended human daily dose*) w przeliczeniu na mg/m²] w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (ang. *EFD*, *embryo-fetal development*) na szczurach, po zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc. na dobę. W jednym z dwóch badań EFD, po dawce 3600 mg/kg mc. na dobę obserwowano niewielkie zmniejszenie masy płodu związane z marginalnym zwiększeniem liczby 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*), wyniosła 3600 mg/kg mc. na dobę u ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m²] i 1200 mg/kg mc. na dobę u płodów.

Przeprowadzono cztery badania rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach, z zastosowaniem dawek 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg mc. na dobę. Dawka 1800 mg/kg mc. na dobę powodowała istotne działanie toksyczne u ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Dawka NOAEL wyniosła <200 mg/kg mc. na dobę u samic i 200 mg/kg mc. na dobę u płodów (równe dawce MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

Przeprowadzono badanie dotyczące rozwoju około- i poporodowego na szczurach z zastosowaniem dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc. na dobę. Dawka NOAEL wyniosła ≥1800 mg/kg mc. na dobę dla samic F0 i dla przeżywalności, wzrostu i rozwoju potomstwa F1, do momentu zakończenia żywienia mlekiem matki (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/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, po stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc. na dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon 30

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Sodu stearylofumarat

Otoczka tabletki 250 mg

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 6000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Symetykon emulsja (woda oczyszczona 67,4%, symetykon 30,0%, metyloceluloza 2,5%, kwas sorbowy 0,1%)

Indygotyna, lak (E132)

Otoczka tabletki 500 mg

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 6000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Symetykon emulsja (woda oczyszczona 67,4%, symetykon 30,0%, metyloceluloza 2,5%, kwas sorbowy 0,1%)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Otoczka tabletki 750 mg

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 6000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Symetykon emulsja (woda oczyszczona 67,4%, symetykon 30,0%, metyloceluloza 2,5%, kwas sorbowy 0,1%)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka tabletki 1000 mg

Hypromeloza 2910/5

Makrogol 6000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Symetykon emulsja (woda oczyszczona 67,4%, symetykon 30,0%, metyloceluloza 2,5%, kwas sorbowy 0,1%)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 i 200 tabletek powlekanych pakowane w blistry po 10 sztuk.

Normeg, 500 mg tabletki powlekane:

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z PE z pierścieniem zabezpieczającym.

Wielkości opakowań: 100 lub 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**

Zentiva k.s., Dolní Měcholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia nr: 20400 (Normeg, 250 mg), 20401 (Normeg, 500 mg), 20402 (Normeg, 750 mg), 20403 (Normeg, 1000 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipiec 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 września 2018 r.

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

07/2023