

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEZARIUS 100 mg/ml roztwór doustny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 100 mg lewetyracetamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 300 mg maltitolu ciekłego oraz 2,5 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CEZARIUS 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.

CEZARIUS jest wskazany jako terapia wspomagająca:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia u dorosłych i młodzieży od 16 lat

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 250 mg dwa razy na dobę i po dwóch tygodniach stosowania powinna zostać zwiększona do dawki 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększyć co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Terapia wspomagająca u dorosłych (≥ 18 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej.

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

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 nie powinno przekraczać 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie; niemowlęta (w wieku do 6 miesięcy): zmniejszanie dawki nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.

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

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

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

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

Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów i młodzieży o masie ciała ponad 50 kg z zaburzoną czynnością 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 |
| 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 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.

Klirens kreatyniny w ml/min/1,73m² można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), w przypadku młodszej młodzieży, dzieci i niemowląt, korzystając z poniższego wzoru (wzór Schwarz'a)

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

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

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

| Grupa | Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²) | Dawkowanie i częstota 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 |
| 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 (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 (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 ⁽¹⁾ | -- | 7 do 14 mg/kg mc.(0,07 do 0,14 ml/kg mc.) raz na dobę ^{(2) (4)} | 10 do 20 mg/kg mc.(0,10 do 0,20 ml/kg mc.) raz na dobę ^{(3) (5)} |

- ⁽¹⁾ Lewetyracetam roztwór doustny należy stosować w przypadku dawek poniżej 250 mg, dawek, które nie są wielokrotnością 250 mg i zalecanej dawki nie można osiągnąć przez przyjęcie kilku tabletek oraz u chorych niemogących połknąć tabletek.
- ⁽²⁾ Pierwszego dnia leczenia zalecana jest dawka nasycająca 10,5 mg/kg mc. (0,105 ml/kg mc.).
- ⁽³⁾ Pierwszego dnia leczenia 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.).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Podawanie u dzieci

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

Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego jest przeznaczony do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci ważących mniej niż 25 kg, pacjentów niemogących połykać tabletek lub otrzymujących dawki poniżej 250 mg. We wszystkich tych przypadkach należy stosować lewetyracetam w postaci roztworu doustnego.

Monoterapia

Brak danych pozwalających na określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia lewetyracetamem u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat.

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

Lewetyracetam w postaci roztworu doustnego jest zalecaną postacią leku przeznaczoną do stosowania u dzieci poniżej 6 lat.

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

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

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

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

| Masa ciała | Dawka początkowa: 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę | Dawka maksymalna: 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę |
|----------------------|--|--|
| 6 kg ⁽¹⁾ | 60 mg (0,6 ml) dwa razy na dobę | 180 mg (1,8 ml) dwa razy na dobę |
| 10 kg ⁽¹⁾ | 100 mg (1 ml) dwa razy na dobę | 300 mg (3 ml) dwa razy na dobę |

| | | |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę | 450 mg (4,5 ml) dwa razy na dobę |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg (2 ml) dwa razy na dobę | 600 mg (6 ml) dwa razy na dobę |
| 25 kg | 250 mg dwa razy na dobę | 750 mg dwa razy na dobę |
| Ponad 50 kg ⁽²⁾ | 500 mg dwa razy na dobę | 1500 mg dwa razy na dobę |

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

⁽²⁾ Dawka dla dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama jak dla dorosłych.

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

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie.

Należy stosować najniższą skuteczną dawkę.

U niemowląt zaleca się rozpoczynanie leczenia lewetyracetamem w postaci roztworu doustnego 100 mg/ml.

Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy:

| Masa ciała | Dawka początkowa: 7 mg/kg mc. dwa razy na dobę | Dawka maksymalna: 21 mg/kg mc. dwa razy na dobę |
|------------|---|--|
| 4 kg | 28 mg (0,3 ml) dwa razy na dobę | 84 mg (0,85 ml) dwa razy na dobę |
| 5 kg | 35 mg (0,35 ml) dwa razy na dobę | 105 mg (1,05 ml) dwa razy na dobę |
| 7 kg | 49 mg (0,5 ml) dwa razy na dobę | 147 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę |

Dostępne w sprzedaży opakowanie produktu leczniczego - butelka zawierająca 300 ml roztworu posiada dołączoną strzykawkę-dozownik o pojemności 10 ml (umożliwiający podanie dawki do 1000 mg lewetyracetamu), który jest skalowany co 0,25 ml (co odpowiada dawce 25 mg lewetyracetamu).

Takie opakowanie jest przewidziane do stosowania u dzieci od 4 lat, młodzieży i dorosłych.

Sposób podawania

Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku, można dodać go do szklanki wody lub do butelki z płynem podawanym do picia dziecku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzona czynność 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 produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych z zastosowaniem 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.

Dzieci

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

Substancje pomocnicze:

CEZARIUS 100 mg/ml roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować odczyny alergiczne.

Produkt zawiera również maltitol ciekły (E965), dlatego produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze stosowane do leczenia padaczki

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

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

Ocena retrospektywna interakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie

karbamazepiny i walproinianu. Jednak dane wskazywały na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Probenecyd

Wykazano, że probenecyd, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Pomimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie.

Metotreksat

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując wzrost stężenia metotreksatu we krwi i przedłużenie ekspozycji do poziomu potencjalnie toksycznego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy starannie 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 niezmienione. Lewetyracetam w dawce dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny, czas protrombinowy pozostawał niezmieniony. 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 makroglem, osmotycznym lekiem przeczyszczającym. Dlatego nie należy przyjmować makrogolu doustnie na godzinę przed i godzinę po zastosowaniu lewetyracetamu.

Pokarm i alkohol

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

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu, pochodzące z licznych rejestrów ciąży dokumentują przebieg ciąży u ponad 1000 kobiet przyjmujących lewetyracetam w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Ogólnie dane te nie wskazują na istotne zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych

wad rozwojowych, jednak nie można całkowicie wykluczyć działania teratogenne. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego należy rozważyć stosowanie monoterapii.

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

Nie zaleca się stosowania produktu CEZARIUS w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to klinicznie konieczne.

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. Zaprzeszanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Podczas badań na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych, zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewetyracetam ma 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 centralnego układu nerwowego. Z tego względu pacjentom wykonującym czynności złożone, zaleca się ostrożność, np. podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie maszyn dopóki nie jest znany wpływ na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 ocenianych wskazaniach, w których lewetyracetam podawano łącznie 3416 pacjentom. Uwzględniono również informacje dotyczące stosowania lewetyracetamu podczas otwartych badań uzupełniających oraz dane pozyskane po wprowadzeniu lewetyracetamu do obrotu. Profil bezpieczeństwa stosowania 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 lewetyracetamu do obrotu zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów. Działania niepożądane przedstawiono 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Częstość występowania: | | | |
|---|--------------------------|--------|----------------|----------|
| | bardzo często | często | niezbyt często | rzadko |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zapalenie błony śluzowej | | | infekcje |

| | | | | |
|--|---------------------|---|---|--|
| | nosa i gardła | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | małopłytkowość, leukopenia | pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | jadłowstręt | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała. | hiponatremia |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość | próby samobójcze, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie | samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia |
| 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 | choreoatetoza, dyskineza, hiperkinezja |
| Zaburzenia oka | | | podwójne widzenie, niewyraźne widzenie | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | kaszel | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności | | zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych ⁽¹⁾ | niewydolność wątroby, zapalenie wątroby |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | ostre uszkodzenie nerek |
| 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* |
| 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.

Rzadko obserwowano przypadki encefalopatii po podaniu lewetyracetamu. Te działania niepożądane zazwyczaj występowały na początku leczenia (w ciągu kilku dni do kilku miesięcy) i były odwracalne po przerwaniu leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu jest większe w przypadku równoczesnego stosowania lewetyracetamu i topiramatu.

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po przerwaniu leczenia lewetyracetamem.

W kilku przypadkach pancytopenii zaobserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne kontrolowane placebo i otwarte badania uzupełniające przeprowadzono u 190 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat (60 z nich otrzymywało lewetyracetam podczas badań kontrolowanych placebo). Badania kliniczne kontrolowane placebo i otwarte badania uzupełniające przeprowadzono u 645 pacjentów w wieku od 4 do 16 lat (233 z nich otrzymywało lewetyracetam podczas badań kontrolowanych placebo). W obu grupach wiekowych dane uzupełniono informacjami na temat stosowania lewetyracetamu uzyskanymi w okresie po jego wprowadzeniu 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 zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania u dzieci uzyskane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo były podobne do profilu bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dorosłych, za 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 niż to wynika z ogólnego profilu bezpieczeństwa zgłaszano: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji ruchów (często, 3,3%).

Badanie równoważności (*ang. non-inferiority*) prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z grupą kontrolną placebo, dotyczące bezpieczeństwa stosowania, oceniało wpływ podawania

lewetyracetamu na funkcje poznawcze oraz neuropsychologiczne 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 tzw. Złożonego wyniku testu pamięci, w części Uwaga i pamięć Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera-R (*ang. Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*) wobec stanu wyjściowego w populacji zgodnej z protokołem badania. Wyniki dotyczące funkcji behawioralnych i emocjonalnych u pacjentów leczonych lewetyracetamem wskazywały pogorszenie w zakresie zachowań agresywnych, co zmierzono w sposób standaryzowany i systematyczny z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia (Kwestionariusza zachowań dziecka wg. Achenbacha, *ang. CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*). U pacjentów, którzy przyjmowali lewetyracetam w ramach długookresowego, 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, adres: Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie przy przedawkowaniu

Po ostrym przedawkowaniu lewetyracetamu należy usunąć treść z żołądka wykonując płukanie żołądka lub wywołując wymioty. Brak swoistych odtrutek dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na postępowaniu objawowym, można przeprowadzić hemodializę. 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-1-pirolidynoocetowego), 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 jonów 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 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 wpływać 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 świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność lewetyracetamu u dorosłych wykazano w trzech 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, podczas 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

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do 16 lat), oceniano w badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 198 pacjentów i trwającym 14 tygodni. Uczestnicy badania otrzymywali lewetyracetam w stałej dawce 60 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach dobowych). Zmniejszenie liczby napadów częściowych w tygodniu o 50% lub więcej, w porównaniu do okresu odniesienia, stwierdzono u 44,6% dzieci leczonych lewetyracetamem oraz u 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. W dłuższym okresie leczenia stwierdzono całkowite ustąpienie napadów na co najmniej 6 miesięcy u 11,4% pacjentów, a na rok lub dłużej, u 7,2% chorych.

Skuteczność lewetyracetamu u pacjentów w wieku dziecięcym (od 1 miesiąca do poniżej 4 lat) oceniono w badaniu z podwójnie ślepej próbą, z grupą kontrolną placebo, obejmującym

116 pacjentów, z okresem leczenia wynoszącym 5 dni. Pacjenci biorący udział w badaniu stosowali roztwór doustny w dawce dobowej 20 mg/kg mc., 25 mg/kg mc., 40 mg/kg mc. lub 50 mg/kg mc., w zależności od schematu stopniowego zwiększania dawki dla danego wieku. W badaniu stosowano dawki: 20 mg/kg mc./dobę stopniowo zwiększając ją do 40 mg/kg mc./dobę u 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.

Pierwszorzędownym parametrem skuteczności był odsetek odpowiedzi na leczenie (procent pacjentów, u których średnia dobową częstość napadów zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych) oceniany na podstawie odczytu 48-godzinnego zapisu wideo-EEG przez zamaskowaną osobę 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 odstawię u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, cierpiących na idiopatyczną padaczkę uogólnioną z napadami mioklonicznymi odpowiadającymi różnym zespołom klinicznym. U większości pacjentów rozpoznano młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej wynoszącej 3000 mg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Zmniejszenie liczby dni w 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% chorych.

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 leku, wyrażonej w mg/kg masy ciała. Z tego względu 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 leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

Dorośli i młodzież

Wchłanianie

Lewetyracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 1,3 godziny po podaniu.

Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne (C_{max}) wynosi zazwyczaj 31 $\mu\text{g/ml}$, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę C_{max} wynosi 43 $\mu\text{g/ml}$.

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

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi.

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 piroolidynowego (1,6% dawki) a drugi przez otwarcie pierścienia piroolidynowego (0,9% dawki).

Inne niezidentyfikowane składniki stanowią tylko 0,6% dawki.

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

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

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

Wydalenie

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.

Wydalenie lewetyracetamu jest skorelowane z klirensiem kreatyniny.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Populacja pediatryczna

Dzieci (od 4 do 12 lat)

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

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

Niemowlęta i dzieci (od 1 miesiąca do 4 lat)

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

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 16 lat, masa ciała była w znaczący sposób powiązana z pozornym klirensem (klirens zwiększał się wraz ze wzrostem masy ciała) i pozorną objętością dystrybucji. Również wiek wpływał na oba parametry. Efekt ten był wyraźny u młodszych dzieci i 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, 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 stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność i zdolność reprodukcji u szczurów po zastosowaniu dawek lewetyracetamu do 1800 mg/kg mc./dobę (6-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²) w odniesieniu do rodziców i pokolenia F1.

Przeprowadzono dwa badania dotyczące rozwoju zarodkowo-płodowego (*ang. EFD, embryo-fetaldevelopment*) na szczurach, przy zastosowaniu dawek 400, 1200 i 3600 mg/kg mc./dobę. Przy 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. Wielkość dawki, 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 powodowała istotną toksyczność dla ciężarnej samicy i zmniejszenie masy ciała płodu związane ze zwiększoną częstością występowania płodów z nieprawidłowościami układu krążenia/szkieletowymi. Wartość 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 po zastosowaniu dawek lewetyracetamu 70, 350 i 1800 mg/kg mc./dobę. Wartość 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, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6-17-krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m²).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian (regulator pH)

Kwas cytrynowy (regulator pH)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Glicerol (E422)

Acesulfam potasowy (E950)

Maltitol ciekły (E965)

Aromat malinowy (mieszanka substancji aromatycznych, glikol propylenowy E1520)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Produkt gotowy: 3 lata

Po otwarciu butelki: 4 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

CEZARIUS roztwór doustny jest pakowany w butelki ze szkła oranżowego (typ III) z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem przez dzieci zawierające 300 ml płynu, umieszczone w tekturowym pudełku zawierającym doustną strzykawkę dozującą (z PP/PE), łącznik (z PE) do strzykawki oraz ulotkę informacyjną.

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

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
Tel. +48 (71) 352 95 22
Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18962

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 28.11.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.05.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.01.2018