**ANEKS I**

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml zawiera 100 mg lewetyracetamu.

Każda fiolka 5 ml zawiera 500 mg lewetyracetamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 19 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

1. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

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

Produkt leczniczy Levetiracetam Hospira jest wskazany jako terapia wspomagająca:

* w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.
* w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
* w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Produkt leczniczy Levetiracetam Hospira koncentrat, stanowi alternatywę dla pacjentów, u których podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym Levetiracetam Hospira można rozpocząć poprzez podanie dożylne lub doustne.

Zamiana podania na doustne lub podania doustnego na dożylne, może być dokonana bezpośrednio, bez stopniowego dostosowywania dawki. Należy utrzymać całkowitą dawkę dobową oraz częstość podawania.

*Częściowe napady padaczkowe*

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

*Wszystkie wskazania*

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

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

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

*Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg oraz dzieci w wieku od 4 lat*

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

Czas trwania leczenia

Brak danych na temat podawania lewetyracetamu dożylnie przez okres dłuższy niż 4 dni.

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; dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg: zmniejszanie dawki nie powinno być znaczniejsze niż o 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę co dwa tygodnie).

Specjalne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

U osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością 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 (CLkr) 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:

[140 - wiek (lata)] x masa ciała (kg)

CLkr (ml/min) = -------------------------------------------------------- (x 0,85 dla kobiet)

72 x stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)

Następnie należy określić CLkr dostosowany do powierzchni ciała (*body surface area, BSA*) według poniższego wzoru:

CLkr (ml/min)

CLkr (ml/min/1,73 m2) = --------------------------------- x 1,73

Powierzchnia ciała (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grupa | Klirens kreatyniny  (ml/min/1,73 m2) | 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 mg do 500 mg.

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

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

Wzrost (cm) x ks

CLkr (ml/min/1,73 m2) = ----------------------------------------

Stężenie kreatyniny (mg/dl)

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grupa | Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m2) | Dawka i częstość stosowania |
| Dzieci od 4 lat i młodzież o masie ciała mniejszej niż 50 kg |
| Czynność prawidłowa | ≥ 80 | 10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę |
| Niewielkie zaburzenie czynności | 50‑79 | 10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę |
| Umiarkowane zaburzenie czynności | 30‑49 | 5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę |
| Ciężkie zaburzenie czynności | < 30 | 5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę |
| Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci poddawani dializie | - | 10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) raz na dobę (1) (2) |

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

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

Dzieci i młodzież

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

*Monoterapia*

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

Brak dostępnych danych.

*Młodzież (w wieku od 16 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub 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 lub więcej* znajdują się w punkcie powyżej.

*Terapia wspomagająca u dzieci w wieku od 4 do 11 lat i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg*

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. We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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 lub więcej z*najdują się w punkcie powyżej.

Zalecana dawka dla 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 |
| 15 kg (1) | 150 mg dwa razy na dobę | 450 mg dwa razy na dobę |
| 20 kg (1) | 200 mg dwa razy na dobę | 600 mg dwa razy na dobę |
| 25 kg | 250 mg dwa razy na dobę | 750 mg dwa razy na dobę |
| od 50 kg (2) | 500 mg dwa razy na dobę | 1500 mg dwa razy na dobę |

(1) U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie lewetyracetamem 100 mg/ml roztwór doustny.

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

*Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 jednak nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Levetiracetam Hospira, koncentrat jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć w co najmniej 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać dożylnie w postaci 15‑minutowej infuzji dożylnej (patrz punkt 6.6).

**4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Ostre uszkodzenie nerek

Stosowanie lewetyracetamu wiązało się bardzo rzadko z ostrym uszkodzeniem nerek, które wystąpiło 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 pełnej morfologii krwi u pacjentów, którzy wykazują znaczne osłabienie, gorączkę, nawracające infekcje lub zaburzenia 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 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 objawów 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

Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci nie wykazują 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 produkt leczniczy zawiera 19 mg sodu na fiolkę. Maksymalna jednorazowa dawka (odpowiadająca 1500 mg lewetyracetamu) zawiera 57 mg sodu, co odpowiada 2,85 % maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. recommended daily intake) sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na diecie niskosodowej.

Ten produkt leczniczy może być rozcieńczany z roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 4.2) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

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

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Dane z okresu przed wprowadzeniem produktu leczniczego 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 metrotreksatu 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.

Alkohol

Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

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

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt > 1 miesiąca) i po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

| **Klasyfikacja**  **układów**  **narządów wg**  **MedDRA** | **Częstość występowania** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Rzadko** | **Bardzo rzadko** |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapale-nie błony śluzowej nosa i gardła |  |  | Infekcje |  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego |  |  | Małopłytkowość, leukopenia | Pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego |  |  |  | Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS)(1), nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja) |  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |  | Jadłowstręt | Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała | Hiponatremia |  |
| Zaburzenia psychiczne |  | Depresja, wrogość/agresywność, 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(2) |
| Zaburzenia układu nerwowego | Senność, bóle głowy | Drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie | Niepamięć, zaburzenia pamięci, zaburzenia koordynacji ruchów/ataksja, parestezje, zaburzenia koncentracji uwagi | Choreoatetoza, dyskineza, hiperkinezja,  zaburzenia chodu, encefalopatia, zaostrzenie napadów padaczkowych, złośliwy zespół neuroleptyczny(3) |  |
| Zaburzenia oka |  |  | Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie |  |  |
| Zaburzenia ucha i błędnika |  | Zawroty głowy (pochodze-nia błędni-kowego) |  |  |  |
| Zaburzenia serca |  |  |  | Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiografi-cznym |  |
| 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 nerek i dróg moczowych |  |  |  | Ostre uszkodzenie nerek |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej |  | Wysypka | Łysienie, wyprysk, świąd | Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  |  | Osłabienie mięśni, ból mięśni | Rabdomioliza i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi(3) |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |  | Astenia i (lub) zmęczenie |  |  |  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach |  |  | Urazy |  |  |

(1) Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

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

(3) Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków, niż u pacjentów innego pochodzenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Reakcje nadwrażliwości wielonarządowej*

U pacjentów leczonych lewetyracetamem rzadko zgłaszano reakcje nadwrażliwości wielonarządowej (znane również jako reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, DRESS). Objawy kliniczne mogą wystąpić od 2. do 8. tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Reakcje te mają różną postać, ale zazwyczaj objawiają się gorączką, wysypką, obrzękiem twarzy, powiększeniem węzłów chłonnych, zaburzeniami w obrazie krwi i mogą być związane z zajęciem różnych układów narządów, głównie wątroby. W razie podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości wielonarządowej, należy przerwać stosowanie lewetyracetamu.

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

W kilku przypadkach łysienia zaobserwowano ustąpienie zmian po odstawieniu lewetyracetamu.

W kilku przypadkach 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 (sześćdziesięciu z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo). W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i otwartych badaniach uzupełniających, lewetyracetam podawano 645 pacjentom w wieku od 4 do 16 lat. 233 z nich otrzymywało lewetyracetam w badaniach kontrolowanych placebo. W obu grupach wiekowych, dane te uzupełniono informacjami na temat stosowania lewetyracetamu uzyskanymi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Profil działań niepożądanych lewetyracetamu jest na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i zarejestrowanych wskazaniach w leczeniu padaczki. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo były podobne do profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu u dorosłych, z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących zachowania i zaburzeń psychicznych, które występowały częściej u dzieci. U dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat, częściej niż w innych grupach wiekowych lub niż to wynika z ogólnego profilu bezpieczeństwa zgłaszano: wymioty (bardzo często, 11,2%), pobudzenie (często, 3,4%), wahania nastroju (często, 2,1%), chwiejność emocjonalną (często, 1,7%), agresję (często, 8,2%), zaburzenia zachowania (często, 5,6%) i ospałość (często, 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 4 lat, częściej niż w innych grupach wiekowych lub w ramach ogólnego profilu bezpieczeństwa zgłaszano: drażliwość (bardzo często, 11,7%) i zaburzenia koordynacji ruchów (często, 3,3%).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Przedawkowanie**

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla lewetyracetamu. Leczenie przedawkowania polega na leczeniu objawowym, w tym z możliwością zastosowania hemodializy. Skuteczność dializy wynosi 60% dla lewetyracetamu oraz 74% dla jego głównego metabolitu.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S‑enancjomer amidu kwasu α‑etylo‑2‑oksy‑l‑pirolidynooctowego) 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 neurotransmisji.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca2+ w neuronach, częściowo hamując prądy Ca2+ typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca2+ 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 mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Działania farmakodynamiczne

Lewetyracetam wywołuje ochronę przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa drgawkotwórczo. Główny metabolit jest nieaktywny.

Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG i 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 i dzieci w wieku od 4 lat 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 i młodzież

Skuteczność lewetyracetamu u dzieci (od 4 do16 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.

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 do 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56,6% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

W badaniu odzwierciedlającym praktykę kliniczną, podawane jednocześnie leki przeciwpadaczkowe mogły być odstawione u ograniczonej liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na lewetyracetam stosowany w terapii wspomagającej (36 dorosłych pacjentów z 69).

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

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

W badaniu stosowano lewetyracetam w dawce dobowej 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 przebudzeniu). 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**

Profil farmakokinetyczny został określony po podaniu doustnym. Jednorazowa dawka 1500 mg lewetyracetamu rozcieńczonego w 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podana dożylnie w postaci 15‑minutowej infuzji, jest biorównoważna z 1500 mg lewetyracetamu podawanego doustnie, w postaci 3 tabletek 500 mg.

Oceniano podanie dożylne dawek do 4000 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 15‑minutowej infuzji oraz dawek do 2500 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 5‑minutowej infuzji. Nie wykazano problemów z bezpieczeństwem dotyczących profilu farmakokinetycznego ani profilu bezpieczeństwa.

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Niezależność profilu farmakokinetycznego lewetyracetamu od czasu został również potwierdzony po podaniu dawki 1500 mg w postaci infuzji dożylnej przez okres 4 dni podawane 2 razy na dobę.

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

Dorośli i młodzież

Dystrybucja

Stężenie maksymalne w osoczu (Cmax) zaobserwowane u 17 pacjentów po jednorazowym podaniu dawki 1500 mg w postaci ponad 15‑minutowej infuzji dożylnej wynosiło 51 ± 19 μg/ml (średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe).

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu leczniczego do tkanek u ludzi.

Zarówno lewetyracetam, jak również jego główny metabolit, nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (< 10%). Objętość dystrybucji lewetyracetamu wynosi około 0,5 do 0,7 l/kg, jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie.

Metabolizm

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

U dorosłych pacjentów w stadium schyłkowej niewydolności nerek z bezmoczem, okres półtrwania wynosił około 25 godzin w okresie pomiędzy dializami i około 3,1 godziny podczas dializy.

Podczas typowej 4‑godzinnej dializy zostaje usunięte 51% lewetyracetamu.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

*Dzieci (od 4 do 12 lat)*

Farmakokinetyka po podaniu dożylnym u pacjentów pediatrycznych nie została zbadana. Jednakże w oparciu o charakterystykę farmakokinetyczną lewetyracetamu, farmakokinetykę po podaniu dożylnym u dorosłych oraz farmakokinetykę po podaniu doustnym u dzieci zakłada się, że ekspozycja na lewetyracetam (AUC, pole pod krzywą) u pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do 12 lat po podaniu dożylnym, będzie podobna jak po podaniu doustnym.

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

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W oparciu o standardowo przeprowadzone badania niekliniczne dotyczące farmakologii, bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz 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 zaobserwowano działań niepożądanych wpływających na płodność lub reprodukcję u samic i samców szczurów po zastosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę [6 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi *(ang. MRHD, maximum recommended human daily dose)* w przeliczeniu na mg/m2*]* w pokoleniu F1 oraz ich rodziców.

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

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

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

W badaniach na zwierzętach, na noworodkach oraz młodych osobnikach szczurów i psów nie zaobserwowano działań niepożądanych w standardowych punktach końcowych dotyczących rozwoju lub dojrzewania, przy stosowaniu dawek do 1800 mg/kg mc./dobę (6‑17‑krotność dawki MRHD w przeliczeniu na mg/m2).

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan trójwodny

Kwas octowy lodowaty

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt leczniczy nie może być mieszany z żadnymi innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

Wykazano, żerozcieńczony produktleczniczyzachowujestabilność chemicznąifizyczną przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w torebkach PCV w temperaturze 30ºC i 2‑8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu zależą od użytkownika.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Szklane fiolki 5 ml (typu I) zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej oraz zabezpieczone aluminiowym kapslem typu „flip‑off”.

Każde pudełko zawiera 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabela 1 przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w celu uzyskania całkowitej dawki dobowej 500 mg, 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg podzielonej na dwie dawki.

Tabela 1. Przygotowanie i podawanie produktu leczniczego Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dawka** | **Objętość**  **produktu do**  **rozcieńczenia** | **Objętość**  **rozcieńczalnika** | **Czas**  **podawania** | **Częstość**  **podawania** | **Całkowita**  **dawka**  **dobowa** |
| 250 mg | 2,5 ml (połowa  fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 500 mg/dobę |
| 500 mg | 5 ml (jedna fiolka 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 1000 mg/dobę |
| 1000 mg | 10 ml (dwie  fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 2000 mg/dobę |
| 1500 mg | 15 ml (trzy fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 3000 mg/dobę |

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niezużytego roztworu.

Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami:

* Sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań
* Płyn Ringera roztwór do wstrzykiwań
* Dekstroza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań

Produkt leczniczy zawierający widoczne zmętnienia lub o zmienionej barwie nie powinien być stosowany.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

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

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 styczeń 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopad 2018

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

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

# A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

# C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

* **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

# D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

* **Plan zarządzania ryzykiem (ang*.* Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

* na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
* w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

|  |
| --- |
| **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  **Opakowanie: 10 lub 25 fiolek** |

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

lewetyracetam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka zawiera 500 mg/5 ml lewetyracetamu.

Każdy ml zawiera 100 mg lewetyracetamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również: sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

500 mg/5 ml

10 fiolek

25 fiolek

|  |
| --- |
| **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA** |

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne.

Rozcieńczyć przed podaniem

|  |
| --- |
| **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI** |

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|  |
| --- |
| **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE** |

|  |
| --- |
| **8. TERMIN WAŻNOŚCI** |

Termin ważności (EXP)

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

|  |
| --- |
| **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA** |

|  |
| --- |
| **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE** |

|  |
| --- |
| **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO** |

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

|  |
| --- |
| **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** |

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

|  |
| --- |
| **13. NUMER SERII** |

Numer serii (Lot)

|  |
| --- |
| **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKCJA UŻYCIA** |

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**  **Fiolka 5 ml** |

|  |
| --- |
| **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA** |

Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

lewetyracetam

IV

|  |
| --- |
| **2. SPOSÓB PODAWANIA** |

|  |
| --- |
| **3. TERMIN WAŻNOŚCI** |

EXP

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

|  |
| --- |
| **4. NUMER SERII** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK** |

500 mg/5 ml

**6. INNE**

# B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Levetiracetam Hospira, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji**

lewetyracetam

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku lub podaniem leku dziecku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

* Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
* W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.

* Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lekLevetiracetam Hospira i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniemleku Levetiracetam Hospira

3. Jak stosować lek Levetiracetam Hospira

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Levetiracetam Hospira

6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek** **Levetiracetam Hospira** **i w jakim celu się go stosuje**

Lewetyracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym (lekiem stosowanym w leczeniu napadów w padaczce).

Lek Levetiracetam Hospira jest stosowany:

* jako monoterapia (stosowanie samego leku Levetiracetam Hospira) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, w leczeniu pewnych postaci padaczki. Padaczka to stan, w którym pacjenci mają powtarzające się napady (drgawki). Lewetyracetam jest stosowany w leczeniu postaci padaczki, w której napady początkowo wywoływane są w jednej części mózgu, ale następnie mogą przenieść się na większe obszary obu półkul mózgu (napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia). Lekarz przepisał lewetyracetam w celu zmniejszenia liczby napadów;
* jako dodatkowy lek poza innym lekiem przeciwpadaczkowym:
* u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia;
* u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną, w leczeniu napadów mioklonicznych (krótkie, podobne do wstrząsów skurcze pojedynczych mięśni lub grup mięśni);
* u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną (typ padaczki, która ma prawdopodobnie podłoże genetyczne), w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych (duże napady, w tym utrata świadomości).

Lek Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji stanowi alternatywę dla pacjentów, kiedy podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levetiracetam Hospira**

**Kiedy nie stosować leku Levetiracetam Hospira**

* jeśli pacjent ma uczulenie na lewetyracetam, pochodne pirolidonu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowanialeku Levetiracetam Hospira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

* Jeśli stwierdzono u pacjenta chorobę nerek, lek Levetiracetam Hospira należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o dostosowaniu dawkowania.
* Jeśli zaobserwowano jakiekolwiek spowolnienie wzrostu lub niespodziewane przedwczesne dojrzewanie dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.
* U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak Levetiracetam Hospira, występowały myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. W przypadku objawów depresji i (lub) myśli samobójczych należy skontaktować się z lekarzem.
* Jeśli w rodzinie pacjenta albo wcześniej u samego pacjenta występował nieregularny rytm pracy serca (widoczny w badaniu elektrokardiograficznym), albo jeśli u pacjenta występuje choroba i (lub) przyjmuje on leki, które powodują skłonność do nieregularnego rytmu pracy serca albo zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli którekolwiek z następujących działań niepożądanych nasili się lub będą się utrzymywać dłużej niż kilka dni:

* Nieprawidłowe myśli, drażliwość lub bardziej agresywne reakcje niż zwykle bądź istotne zmiany nastroju lub zachowania zauważone przez pacjenta bądź jego rodzinę i przyjaciół.
* Zaostrzenie padaczki:

W rzadkich przypadkach napady mogą się pogorszyć lub występować częściej, szczególnie w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki.

W bardzo rzadkiej postaci padaczki o wczesnym początku (padaczki związanej z mutacjami w genie SCN8A), powodującej różne rodzaje napadów i utratę umiejętności, pacjent może zauważyć, że napady nadal występują lub nasilają się w trakcie leczenia.

W przypadku pojawienia się któregokolwiek z tych nowych objawów podczas przyjmowania leku Levetiracetam Hospira, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

**Dzieci i młodzież**

* Nie jest wskazane stosowanie leku Levetiracetam Hospira w monoterapii (samego leku Levetiracetam Hospira) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

**Lek Levetiracetam Hospira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie przyjmować makrogolu (leku używanego w zaparciach) na godzinę przed i godzinę po zastosowaniu lewetyracetamu ponieważ może to powstrzymać działanie lewetyracetamu.

**Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lewetiracetam Hospira można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy po starannej ocenie lekarz prowadzący uzna to za konieczne.

Nie należy przerywać leczenia bez przedyskutowania tego z lekarzem prowadzącym. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka wad wrodzonych u płodu. Podczas leczenia nie zaleca się karmienia piersią.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Levetiracetam Hospira może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania narzędzi lub maszyn, gdyż stosowanie tego leku może powodować senność. Jest to bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dopóki nie jest znany wpływ leku na zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności.

**Lek Levetiracetam Hospira** **zawiera sód**

Maksymalna, jednorazowa dawka leku Levetiracetam Hospira koncentrat zawiera 57 mg sodu (19 mg sodu na fiolkę), co odpowiada 2,85 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent pozostaje na diecie niskosodowej.

**3. Jak stosować lek Levetiracetam Hospira**

Lek Levetiracetam Hospira jest podawany jako infuzja dożylna przez lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Levetiracetam Hospira musi być stosowany dwa razy na dobę, rano i wieczorem, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Postać leku do stosowania dożylnego stanowi alternatywę dla podawania doustnego. Zamiana tabletek lub roztworu doustnego na postać dożylną leku lub odwrotnie może być dokonana bezpośrednio, bez dostosowywania dawki. Całkowita dawka dobowa oraz częstość podawania pozostają bez zmian.

***Leczenie uzupełniające i monoterapia (u osób w wieku od 16 lat)***

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

Zalecana dawka: od 1000 mg do 3000 mg na dobę.

Jeżeli pacjent przyjmuje lek Levetiracetam Hospira po raz pierwszy, lekarz zaleci stosowanie najpierw **mniejszej dawki** przez 2 tygodnie, a dopiero potem najmniejszą dawkę dobową.

**Dawkowanie u dzieci (w wieku od 4 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg:**

Zalecana dawka: od 20 mg/kg do 60 mg/kg mc./dobę.

**Sposób i droga podawania:**

Lek Levetiracetam Hospira jest podawany dożylnie.

Zalecaną dawkę należy rozcieńczyć w co najmniej 100 ml odpowiedniego rozcieńczalnika i podawać w infuzji przez ponad 15 minut.

Więcej szczegółowych informacji dla lekarzy i pielęgniarek na temat właściwego podawania leku Levetiracetam Hospira znajduje się w punkcie 6.

**Czas trwania leczenia:**

* Brak danych dotyczących podawania lewetyracetamu dożylnie przez okres dłuższy niż 4 dni.

**Przerwanie stosowania leku Levetiracetam Hospira:**

Jeżeli leczenie lekiem Levetiracetam Hospira ma zostać przerwane, lek powinien być odstawiany stopniowo, w celu uniknięcia zwiększenia częstości napadów padaczkowych. Jeśli lekarz zadecyduje o przerwaniu leczenia, poinformuje także, w jaki sposób należy stopniowo odstawiać lek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym (SOR) jeśli u pacjenta wystąpią:**

* osłabienie, zawroty głowy lub trudności w oddychaniu, ponieważ te objawy mogą oznaczać ciężką reakcję alergiczną (anafilaksja)
* obrzęk twarzy, ust, języka i gardła (obrzęk Quinckego)
* objawy grypopodobne i wysypka na twarzy, a następnie na całym ciele, przebiegająca z wysoką temperaturą, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych stwierdzona w badaniach krwi, zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), powiększenie węzłów chłonnych oraz zajęcie innych narządów ciała (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – zespół DRESS)
* objawy takie jak zmniejszone oddawanie moczu, zmęczenie, nudności, wymioty, splątanie i obrzęk nóg, kostek lub stóp, gdyż może to być oznaka nagłego pogorszenia czynności nerek
* wysypka na skórze, która może prowadzić do powstawania pęcherzy i wyglądać jak małe tarcze strzelnicze (ciemny punkt otoczony jaśniejszym obszarem i ciemnym kręgiem dookoła) (*rumień wielopostaciowy*)
* rozległa wysypka z pęcherzami i złuszczającą się skórą, występująca głównie w okolicy ust, oczu, nosa i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*)
* cięższa postać wysypki powodująca złuszczanie skóry z ponad 30% powierzchni ciała (*martwica toksyczno-rozpływna naskórka*)
* oznaki poważnych zmian psychicznych, lub zauważenie u pacjenta oznak dezorientacji, patologicznej senności, niepamięci (utraty pamięci), zaburzeń pamięci (zapominanie), zaburzeń zachowania lub innych objawów neurologicznych, w tym niezamierzonych lub niekontrolowanych ruchów. Mogą to być objawy encefalopatii.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy. Na początku leczenia lub przy zwiększeniu dawki działania niepożądane takie, jak: senność, zmęczenie lub zawroty głowy, mogą występować częściej. Działania te powinny z czasem ulec osłabieniu.

**Bardzo często**: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

* zapalenie błony śluzowej nosa i gardła;
* senność, bóle głowy.

**Często**: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

* jadłowstręt (utrata apetytu);
* depresja, uczucie wrogości lub agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość lub drażliwość;
* drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty głowy (uczucie chwiania się), ospałość (brak energii i zapału), drżenia (mimowolne drżenie);
* zawroty głowy (uczucie wirowania);
* kaszel;
* ból brzucha, biegunka, dyspepsja (niestrawność), wymioty, nudności;
* wysypka;
* astenia/zmęczenie (znużenie).

**Niezbyt często**: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

* zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych;
* zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała;
* myśli i próby samobójcze, zaburzenia umysłowe, nieprawidłowe zachowanie, omamy, uczucie złości, dezorientacja, napady paniki, chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju, pobudzenie;
* niepamięć (utrata pamięci), zaburzenia pamięci (zapominanie), ataksja (zaburzenie koordynacji ruchów), parestezja (mrowienie), zaburzenia koncentracji uwagi;
* podwójne widzenie, niewyraźne widzenie;
* podwyższone/nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych;
* utrata włosów, wyprysk, świąd;
* osłabienie mięśni, ból mięśni;
* urazy.

**Rzadko**: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

* infekcja;
* zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek;
* ciężkie reakcje alergiczne (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi - zespół DRESS), obrzęk Quinckego (obrzęk twarzy, ust, języka i gardła);
* zmniejszenie stężenia sodu we krwi;
* samobójstwo, zaburzenia osobowości (zaburzenia zachowania), zaburzenia myślenia (powolne myślenie, niemożność koncentracji uwagi);
* majaczenie;
* encefalopatia (szczegółowy opis objawów znajduje się w podpunkcie „Należy niezwłocznie poinformować lekarza”);
* napady mogą się pogorszyć lub występować częściej;
* mimowolne skurcze mięśni głowy, tułowia i kończyn, trudności w kontrolowaniu ruchów, hiperkinezja (nadaktywność);
* zmiana rytmu pracy serca (badanie elektrokardiograficzne);
* zapalenie trzustki;
* zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby;
* nagłe pogorszenie czynności nerek;
* wysypka na skórze, która może powodować powstawanie pęcherzy i wyglądać jak małe tarcze strzelnicze (ciemny punkt otoczony jaśniejszym obszarem i ciemnym kręgiem dookoła) (rumień wielopostaciowy), rozległa wysypka z pęcherzami i złuszczającą się skórą, występująca głównie w okolicy ust, oczu, nosa i narządów płciowych (zespół *Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać wysypki powodująca złuszczanie skóry z ponad 30% powierzchni ciała (*martwica toksyczno-rozpływna naskórka*);
* rabdomioliza (rozpad tkanki mięśniowej) i towarzysząca jej zwiększona aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi. Znacznie częściej występują u pacjentów pochodzenia japońskiego;
* utykanie lub trudności z chodzeniem;
* występujące jednocześnie: gorączka, sztywność mięśni, niestabilne ciśnienie krwi i częstość akcji serca, dezorientacja, niski poziom świadomości (mogą być to objawy zaburzenia o nazwie złośliwy zespół neuroleptyczny). Częstość występowania jest znacząco większa u Japończyków, w porównaniu z pacjentami niepochodzącymi z Japonii.

**Bardzo rzadko**: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób

* powtarzające się niechciane myśli lub odczucia, lub wewnętrzny przymus ciągłego wykonywania tej samej czynności (zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Levetiracetam Hospira**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po: „Termin ważności„ i (lub) „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Levetiracetam Hospira**

* Substancją czynną leku jest lewetyracetam. Każdy mililitr zawiera 100 mg lewetyracetamu.
* Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, sodu chlorek , woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 Lek Levetiracetam Hospira zawiera sód).

**Jak wygląda lek Levetiracetam Hospira i co zawiera opakowanie**

Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) to przezroczysty, bezbarwny roztwór.

Levetiracetam Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające 10 lub 25 fiolek po 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

**Podmiot odpowiedzialny**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Wytwórcy**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. + 370 52 51 4000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **Malta**  Drugsales Ltd  Tel: + 356 21 419 070/1/2 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Ελλάδα**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 6785 800 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 335 61 00 |
| **France**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 55 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **România**  Pfizer România S.R.L.  Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: + 371 670 35 775 |  |

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<https://www.ema.europa.eu>

**----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------**

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Instrukcja dotycząca właściwego stosowania leku Levetiracetam Hospira znajduje się w punkcie 3.

Jedna fiolka leku Levetiracetam Hospira koncentrat zawiera 500 mg lewetyracetamu (5 ml koncentratu zawiera 100 mg/ml). Tabela 1 przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania leku Levetiracetam Hospira koncentrat w celu uzyskania całkowitej dawki dobowej 500 mg, 1000 mg, 2000 mg lub 3000 mg podzielonej na dwie dawki.

Tabela 1. Przygotowanie i podawanie koncentratu Levetiracetam Hospira

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dawka** | **Objętość**  **leku do**  **rozcieńczenia** | **Objętość**  **rozcieńczalnika** | **Czas**  **podawania** | **Częstość**  **podawania** | **Całkowita**  **dawka**  **dobowa** |
| 250 mg | 2,5 ml (połowa  fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 500 mg/dobę |
| 500 mg | 5 ml (jedna fiolka 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 1000 mg/dobę |
| 1000 mg | 10 ml (dwie  fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 2000 mg/dobę |
| 1500 mg | 15 ml (trzy fiolki 5 ml) | 100 ml | 15 minut | Dwa razy na  dobę | 3000 mg/dobę |

Niniejszy lek jest przeznaczony do jednorazowego podania, należy pozbyć się pozostałości niezużytego roztworu.

Termin ważności dla przygotowanego roztworu:

Wykazano, żerozcieńczony produktzachowujestabilność chemicznąifizyczną przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w torebkach PCV w temperaturze 30°C i 2-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, lek powinien być wykorzystany niezwłocznie. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu zależą od użytkownika

Levetiracetam Hospira koncentrat jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami:

* Sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań
* Płyn Ringera roztwór do wstrzykiwań
* Dekstroza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań.