

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lewetyracetam SUN 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.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 19 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty, bezbarwny płyn.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt Lewetyracetam SUN jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia 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 Lewetyracetam SUN koncentrat, stanowi alternatywę dla pacjentów, u których podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Leczenie lewetyracetamu rozpocząć poprzez podanie dożylnie lub doustnie.

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

#### *Częściowe napady padaczkowe*

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

### *Wszystkie wskazania*

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

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

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

*Młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała poniżej 50 kg oraz dzieci od czwartego roku życia*

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

### 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 ( $CL_{kr}$ ) 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:

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

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 i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg z zaburzoną czynnością nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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 jeden raz na dobę (2)

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

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

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

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

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

$k_s = 0,55$  u dzieci w wieku poniżej 13 lat i młodzieży płci żeńskiej;  $k_s = 0,7$  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 m <sup>2</sup> )	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.) jeden raz na dobę (1) (2)

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

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### 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 produktu Lewetyracetam SUN w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.  
Brak dostępnych danych.

*Młodzież (w wieku od 16 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi ulegającymi albo nieulegającymi wtórnemu uogólnieniu.*  
Informacje dotyczące dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej znajdują się w punkcie powyżej.

*Terapia wspomagająca u 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 dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o 10 mg/kg dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. We wszystkich wskazaniach należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawka dla dzieci o masie ciała 50 kg i więcej jest taka sama jak dla osób dorosłych we wszystkich wskazaniach.

Informacje dotyczące wszystkich wskazań dla dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg i więcej znajdują 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 <sup>(1)</sup>	150 mg dwa razy na dobę	450 mg dwa razy na dobę
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg dwa razy na dobę	1500 mg dwa razy na dobę

<sup>(1)</sup> U dzieci o masie ciała 25 kg lub mniejszej zaleca się rozpocząć leczenie roztworem doustnym.

<sup>(2)</sup> 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 Lewetyracetam SUN 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

Lewetyracetam SUN 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 dożylniej (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Ostre uszkodzenie nerek

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

#### Liczba krwinek

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

#### Samobójstwa

U pacjentów leczonych 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 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 sugerują wpływu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i rozród pozostają nieznane.

#### Substancje pomocnicze

W maksymalnej, jednorazowej dawce (0,8 mmol (lub 19 mg) na fiolka) produkt leczniczy zawiera 2,5 mmol (lub 57 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na diecie ubogosodowej.

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

#### Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

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 ma 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 endokrynnego (stężenie hormonu luteinizującego i progesteronu) pozostawały niezmiennione. Lewetyracetam w dawce

dobowej 2000 mg nie wpływał na farmakokinetykę digoksyny i warfaryny; czas protrombinowy pozostawał niezmienny. 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 produktem Kepra są ograniczone, jednakże bieżące badania epidemiologiczne (z udziałem około 100 dzieci) nie wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych lub opóźnienia w rozwoju. Lewetyracetam można stosować w ciąży, jeśli po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji zostanie to uznane za klinicznie konieczne. W takich przypadkach zaleca się przyjmowanie najniższej skutecznej dawki.

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

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

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

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

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



## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (u dorosłych, młodzieży i dzieci) lub po wprowadzeniu produktu 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA</u>	<u>Częstość występowania</u>				<u>Bardzo rzadko</u>
	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła			infekcje	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia	pancytopenia, neutropenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego				wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), 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 psychiczne,	samobójstwo, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, majaczenie	zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne **

<u>Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA</u>	<u>Częstość występowania</u>				<u>Bardzo rzadko</u>
	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	
			zaburzenia zachowania, omamy, uczucie złości, splątanie, napady paniki, chwiejność emocjonalna/wahania nastroju, pobudzenie		
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, hiperkineza, zaburzenia chodu, encefalopatia, zaostrzenie napadów padaczkowych, złośliwy zespół neuroleptyczny*	
Zaburzenia oka			podwójne widzenie, niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)			
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel			
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności		zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				ostre uszkodzenie nerek	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	łysej, 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	

<u>Klasyfikacja układów narządów wg MedDRA</u>	<u>Częstość występowania</u>				<u>Bardzo rzadko</u>
	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	
				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.

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

W kilku przypadkach łysienia 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 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 poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **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  $\alpha$ -etylo-2-oksy-1-pirolidyno-octowego), chemicznie nie powiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.

### Mechanizm działania

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

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  w neuronach, częściowo

hamując prądy  $Ca^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się 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 chroni 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/odpowieź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia 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 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/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 wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.*

Skuteczność lewetyracetamu w monoterapii oceniano w badaniu w grupach równoległych, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu wykazanie równoważności lewetyracetamu i karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR,) u 576 pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Warunkiem kwalifikacji do badania było występowanie samoistnych napadów częściowych lub wyłącznie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Pacjentów

przydzielano losowo do grupy otrzymującej karbamazepinę CR w dawce 400 – 1200 mg/dobę lub lewetyracetam w dawce 1000 – 3000 mg/dobę. Okres leczenia wynosił do 121 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Sześciomiesięczny okres bez napadów osiągnięto u 73,0% leczonych lewetyracetamem oraz u 72,8% pacjentów leczonych karbamazepiną CR. Skorygowana różnica bezwzględna wyniosła 0,2% (95 % CI: -7,8 8,2). U ponad połowy pacjentów napady ustąpiły na okres 12 miesięcy (56,6% leczonych lewetyracetamem i 58,5% leczonych karbamazepiną CR).

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

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

Skuteczność lewetyracetamu oceniano w 16-tygodniowym badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku od 12 lat, 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/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 dożylnie dawek do 4000 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 15 minut infuzji oraz dawek do 2500 mg rozpuszczonych w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podanych w postaci 5 minut 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 dożylniej 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 ( $C_{max}$ ) zaobserwowane u 17 pacjentów po jednorazowym podaniu dawki 1500 mg w postaci ponad 15 minutowej infuzji dożylniej wynosiło  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (średnia arytmetyczna  $\pm$  odchylenie standardowe).

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 P<sub>450</sub>. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie.

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

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

*In vitro* wykazano, że lewetyracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P<sub>450</sub> (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 innymi substancjami z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

#### Wydalenie

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

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 i 4,2 ml/min/kg, 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/m<sup>2</sup>] 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/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*), wyniosła 3600 mg/kg mc./dobę dla ciężarnych samic szczurów [12-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>] i 1200 mg/kg/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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Octan sodu trójwodny  
Kwas octowy lodowaty  
Chlorek sodu  
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**

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu do użytku zależą od użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że przygotowanie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lewetyracetam SUN jest pakowany w bezbarwne, cylindryczne, szklane fiołki (typ I) z 20 mm zatyczkami wykonanymi z szarej gumy bromobutylowej, zafoliowanymi białymi aluminiowymi kapslami 'flip-top'. Fiołki są umieszczone w pudełkach tekturowych zawierających 10 fiołek. Każde pudełko zawiera 10 fiołek.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tabela 1 przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania leku Lewetyracetam SUN 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 leku Lewetyracetam SUN koncentrat.

Dawka	Objętość produktu do rozcieńczenia	Objętość rozcieńczalnika	Czas podawania	Częstość podawania	Całkowita dawka dobową
250 mg	2,5 ml (połowa fiołki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	500 mg/dobę
500 mg	5 ml (jedna fiołka 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	1000 mg/dobę
1000 mg	10 ml (dwie fiołki 5 ml)	100 ml	15 minut	Dwa razy na dobę	2000 mg/dobę
1500 mg	15 ml (trzy fiołki 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 niezwytego roztworu.

Lewetyracetam SUN koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie przez co najmniej 24 godziny, w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami i przy przechowywaniu w torebkach PCV w kontrolowanej temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

Rozcieńczalniki:

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

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/741/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2016

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) 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(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
NL-2132 JH Hoofddorp  
Holandia

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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**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 I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Nie dotyczy.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie: 10 fiolek**

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

Lewetyracetam SUN 100 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
lewetyracetam

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiołka zawiera 500 mg/5 ml lewetyracetamu.  
Każdy ml zawiera 100 mg lewetyracetamu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań. **Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

500 mg/5 ml

10 fiolek zawierających koncentrat roztworu do infuzji.

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

### **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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/741/001

**13. 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**

Lewetyracetam SUN 100 mg/ ml, jałowy koncentrat  
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**

### **Lewetyracetam SUN 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 pielęgniarki.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Lewetyracetam SUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lewetyracetam SUN
3. Jak stosować lek Lewetyracetam SUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lewetyracetam SUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Lewetyracetam SUN i w jakim celu się go stosuje**

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

Lek Lewetyracetam SUN jest stosowany

- jako monoterapia (stosowanie samego leku Lewetyracetam SUN) w leczeniu u 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.
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (w leczeniu wspomagającym):
  - 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 Lewetyracetam SUN koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji stanowi alternatywę dla pacjentów, kiedy podanie doustne jest czasowo niemożliwe.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lewetyracetam SUN**

### **Kiedy nie stosować leku Lewetyracetam SUN**

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lewetyracetam SUN należy omówić to z lekarzem:

- Jeśli stwierdzono u pacjenta chorobę nerek, lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o dostosowaniu dawkowania.
- Jeśli zaobserwowano jakiegokolwiek spowolnienie wzrostu lub niespodziewane przedwczesne dojrzewanie dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.
- U niektórych pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak Lewetyracetam SUN, 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 razie pojawienia się któregośkolwiek z tych nowych objawów podczas przyjmowania leku Lewetyracetam SUN, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

### **Dzieci i młodzież**

Nie jest wskazane stosowanie leku Lewetyracetam SUN w monoterapii (samego leku Lewetyracetam SUN) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

### **Lewetyracetam SUN a inne leki**

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

Nie przymawać makroglu (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 lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lewetyracetam 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 Lewetyracetam SUN może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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.

### **Lewetyracetam SUN zawiera sól**

Maksymalna, jednorazowa dawka leku Lewetyracetam SUN koncentrat zawiera 2,5 mmol (lub 57 mg) sodu (0,8 mmol (lub 19 mg) sodu w fiolece). Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent pozostaje na diecie ubogosodowej.

### **3. Jak stosować lek Lewetyracetam SUN**

Lek Lewetyracetam SUN jest podawany jako infuzja dożylna przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek Lewetyracetam SUN 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 dobową oraz częstość podawania pozostają bez zmian.

#### ***Leczenie uzupełniające i monoterapia (od 16 lat)***

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

Jeżeli pacjent przyjmuje lek po raz pierwszy, lekarz zaleci stosowanie najpierw **mniej** dawki przez 2 tygodnie, a dopiero potem najmniejszą dawkę dobową. Zalecana dawka: od 1000 mg do 3000 mg na dobę.

#### **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 Lewetyracetam SUN 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 Lewetyracetam SUN znajduje się w punkcie 6.

#### **Czas trwania leczenia:**

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

#### **Przerwanie stosowania leku Lewetyracetam SUN:**

Jeżeli leczenie lekiem Lewetyracetam SUN ma zostać przerwane, lek powinien być odstawiany stopniowo, w celu uniknięcia zwiększenia częstości napadów padaczkowych. Jeśli lekarz zdecyduje 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 obserwowana w badaniach krwi, zwiększenie liczby niektórych białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększenie węzłów chłonnych (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 złuszczenie skóry z ponad 30% powierzchni ciała (*martwica toksyczno-rozplywna naskórka*);
- oznaki poważnych zmian psychicznych, lub zauważenie u pacjenta oznak dezorientacji, niepamięci (utrata 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:** mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

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

**Często:** mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów

- 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:** mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów

- 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:** mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów

- infekcja;
- zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek;

- ciężkie reakcje nadwrażliwości (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi - zespół DRESS, obrzęk Quinckiego (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 złuszczącą się skórą, występująca głównie w okolicy ust, oczu, nosa i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać wysypki powodująca złuszczenie skóry z ponad 30% powierzchni ciała (*martwica toksyczno-rozplywna naskórka*);
- rhabdmioliza (rozpad mięśni prądkowanych) i związane z tym zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi. Występowanie jest istotnie częstsze u Japończyków w porównaniu z innymi pacjentami (nie pochodzącymi z Japonii)
- 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.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**Bardzo rzadko:** mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów

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

## **5. Jak przechowywać lek Lewetyracetam SUN**

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.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lewetyracetam SUN**

- Substancją czynną jest lewetyracetam. Każdy mililitr zawiera 100 mg lewetyracetamu.
- Ponadto lek zawiera: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań.



**Jak wygląda lek Lewetyracetam SUN i co zawiera opakowanie**

Lewetyracetam SUN koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) to przezroczysty, bezbarwny płyn.

Lewetyracetam SUN koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest pakowany w pudełka tekturowe zawierające 10 fiolek po 5 ml.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

**España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France

11-15, Quai Dion Bouton

92800 Puteaux

France

**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

tel. +48 22 642 07 75

**România**

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

tel. +40 (264) 501 500

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.

Litostrojska cesta 52

1000 Ljubljana

Slovenija

tel. +386 (0)1 235 07 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd

a Sun Pharma Company

Millington Road 11

tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

**Hrvatska**

Medicopharmacia d.o.o.  
Ulica Pere Budmanija 5  
10000 Zagreb  
Hrvatska  
tel. +385 1 5584 604

Hyde Park, Hayes 3

5<sup>th</sup> Floor

UB3 4AZ HAYES

United Kingdom

tel. +44 (0) 208 848 8688

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Viale Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

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

Instrukcja dotycząca właściwego stosowania leku Lewetyracetam SUN znajduje się w punkcie 3.

Jedna fiołka leku Lewetyracetam SUN koncentrat zawiera 500 mg lewetyracetamu (5 ml koncentratu zawiera 100 mg/ml). Tabela 1 przedstawia zalecenia dotyczące przygotowania i podawania leku Lewetyracetam SUN 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 Lewetyracetam SUN

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

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

Termin ważności dla przygotowanego roztworu: z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien być wykorzystany niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zużyto roztworu natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu do użytku zależą od użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Lewetyracetam SUN koncentrat jest fizycznie zgodny i stabilny chemicznie w przypadku zmieszania z wymienionymi rozcieńczalnikami przez co najmniej 24 godziny, przy przechowywaniu w torebkach PCV w kontrolowanej temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

**Rozcieńczalniki:**

- Chlorek sodu 9 mg/ml (0.9%) roztwór do wstrzykiwań
- Płyn Ringera z mleczanami do wstrzykiwań
- Dekstroza 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań.