

Diacomit[®] (styrypentol)

*w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem
w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt
(zespół Dravet)*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [Redacted]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

[Redacted text block]

Spis treści

1.	1
Wykaz skrótów	3
Summary	3
Streszczenie	3
2.	Analiza problemu decyzyjnego.....	3
2.1.	Cel analizy problemu decyzyjnego	3
2.2.	Opis problemu decyzyjnego	3
2.2.1.	Zespół Dravet (ICD-10: G40.4)	3
2.2.2.	Epidemiologia	3
2.2.3.	Etiologia i patofizjologia	3
2.2.4.	Objawy, przebieg naturalny i rokowania.....	3
2.2.5.	Rozpoznanie	3
2.2.6.	Leczenie	3
2.3.	Obecna praktyka kliniczna w terapii zespołu Dravet	3
2.4.	Wybór populacji docelowej.....	3
2.5.	Liczebność populacji docelowej	3
2.6.	Opis ocenianej interwencji	3
2.6.1.	Styrypentol (Diacomit®)	3
2.6.1.	Walproinian sodu (Depakine Chrono)	3
2.6.2.	Klobazam (Frisium)	3
2.7.	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania styrypentolu w terapii zespołu Dravet	3
2.8.	Rekomendacje agencji HTA	3
2.8.1.	Rekomendacje AOTMIT	3
2.8.2.	Rekomendacje zagraniczne	3
2.9.	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	3
2.10.	Dobór punktów końcowych	3
2.11.	Zakres analiz	3
2.11.1.	Analiza efektywności klinicznej	3
2.11.2.	Analiza ekonomiczna	3
2.11.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	3
3.	Piśmiennictwo	3

4.	Załączniki	3
4.1.	Badanie ankietowe	3
4.1.1.	Cel	3
4.1.2.	Metodyka.....	3
4.1.3.	Wyniki.....	3
4.1.4.	Wzór kwestionariusza	3
4.2.	Import docelowy produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015)	3
4.3.	Opis komparatora – Toramat (topiramat).....	3
4.4.	Opis komparatora – Vetira (lewetyracetam)	3
4.5.	Status refundacyjny komparatorów styrypentolu refundowanych w warunkach polskich ...	3
4.6.	Wkład autorów w opracowanie raportu	3
4.7.	Spis tabel	3

Wykaz skrótów

ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej (z ang. <i>attention deficit/hyperactivity disorder</i>)
AMPA	receptor kwas kainowy/ kwas α -amino-3-hydroksy-5- metyloizoksazolo-4-propionowego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System</i>)
AUC	pole pod krzywą (z ang. <i>area under curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBD	kannabidiol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CLB	klobazam
CL_{CR}	klirens kreatyniny
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>)
C_{max}	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZP	klonazepam
DEA	deacetylodiltiazem
DEM	N-demetylodiltiazem; b Flunaryzyna
DSF	<i>Dravet Syndrome Foundation</i>
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FCB	<i>French Community of Belgium</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GABA	kwas γ -aminomasłowy (z ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GABAA	receptor GABA typu A
GEFS+	padaczka uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus (z ang. <i>generalized epilepsy with febrile seizures plus</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCTZ	hydrochlorotiazyd
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IAP	<i>Indian Academy of Pediatrics</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IQ	iloraz inteligencji (z ang. <i>intelligence quotient</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

IVIG	wlew dożylny immunoglobulin
LEV	lewetyracetam
LPP	lek przeciwpadaczkowy
m.c.	masa ciała
MEI	padaczka miokloniczna niemowląt (z ang. <i>myoclonic epilepsy in infancy</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMDA	N-metylo-Dasparaginian
OUN	ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>central nervous system</i>)
Pb	fenobarbital
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALYs	lata życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SCN1A	gen kodujący podjednostkę typu I α kanału sodowego bramkowanego napięciem (z ang. <i>sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMEB	postać graniczna ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (z ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy borderline</i>)
SMEI	ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (z ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy</i>)
STP	styrypentol
SUDEP	nagły, niespodziewany zgon w padaczce (z ang. <i>sudden unexplained death in epilepsy</i>)
T_{max}	czas, który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej
TPM	topiramate
VNS	stymulacja nerwu błędnego (z ang. <i>vagus nerve stimulation</i>)
VPA	walproinian

Summary

Aim

The aim of this study was to define PICO scheme and to specify the route and scope of the clinical efficacy assessment, cost-effectiveness assessment and budget impact analysis of reimbursement in Poland, stiripentol (Diacomit®), for children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI or Dravet syndrome). Dravet syndrome is an orphan disease (ORPHA 33069), because its prevalence is lower, than 5 affected persons per 10 000, and stiripentol has an "orphan designation".

Health problem

Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet syndrome) is a rare, treatment-resistant childhood neurodevelopmental disorder. Febrile and afebrile generalized seizures occur in the first year of life in an otherwise normal infant. Other seizure types including myoclonic, focal and atypical absence seizures and status epilepticus appear between 1 and 4 years of age. The encephalopathy is also associated with cognitive decline and permanent neurological impairment. A few patients were followed up until adulthood – moderate to severe mental retardation and impairment of communication skills were observed in all of them. Dravet syndrome leads to decreased quality of life of both patients and their caregivers.

Overall, 70% to 80% of Dravet syndrome patients carry a mutation on the *SCN1A* gene. Other mutations found in patients with SMEI were in *PCDH19*, *GABRG2*, *SCN1B*, *CHD2*, *GABRA1* or *STXBP1* genes. A large proportion of patients have a family history of epilepsy or febrile seizures (25-71%).

[REDACTED]

Intervention

Stiripentol is administered together with clobazam and valproate as adjunctive therapy of generalized tonic-clonic seizures in patients with SMEI (Dravet syndrome) whose seizures are not

adequately controlled with clobazam and valproate alone (refractory seizures).

Stiripentol is the only drug supported by randomized, controlled trials that can be used in Dravet syndrome. Diacomit® as add-on therapy to clobazam and valproate significantly increase response to treatment in Dravet syndrome by decreasing number and frequency of seizures, and by reducing status epilepticus frequency. Administration of stiripentol is safe – frequency of most AEs is comparable with that observed during clobazam/valproate therapy.

The use of combination stiripentol + valproate + clobazam is currently recommended by clinical practice guidelines and in the opinion of the surveyed experts is the most effective therapeutic option available to patients with Dravet syndrome. Currently in Poland there is a limited possibility of a direct import of stiripentol. According to experts, the introduction of continuous availability of the medicinal product Diacomit® will improve the situation of patients with Dravet syndrome, allowing faster treatment introduction.

Current clinical practice and comparators choice

The treatment of Dravet syndrome depends on the progressive nature of the disease, with drug-resistant seizures. According to *Polish Society of Child Neurologists* clinical guidelines, treatment of Dravet syndrome should be started from valproate (I line), and in case of treatment-refractory seizures that occurs after this monotherapy clobazam should be added (II line). Further line of treatment should be stiripentol as add-on therapy to clobazam and valproate therapy. It should be noted, that stiripentol is the only drug, which is indicated and registered for use in Dravet syndrome. Due to limitations in the availability of this drug in Poland, a continuation of II line treatment or topiramate or levetiracetam add-on as an alternative procedure can be identified.

Topiramate and levetiracetam are indicated by clinical practice guidelines, according to the ex-

perts used in Poland and reimbursed for Polish patients.

Therefore, clobazam and valproate treatment continuation (with placebo in randomized clinical trials) or topiramate or levetiracetam, as add-on therapy to clobazam and valproate were selected as comparator for the proposed technology.

Scope of analyses

Assessment of clinical efficacy will be conducted with principles of *Evidence Based Medicine*. This report consists of systematic review and qualitative and quantitative synthesis of its results. Methodology of review will be based on AOTMiT (*The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System*) guidelines (version 2.1) and Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0).

A systematic search will be conducted according to specified PICO scheme:

- **Population** – patients with SMEI (Dravet syndrome), with generalized clonic (or tonic-clonic) seizures refractory to clobazam and valproate therapy;
- **Intervention** – stiripentol as add-on therapy to clobazam and valproate, in recommended dose regimen;
- **Comparison** – clobazam and valproate treatment continuation (with placebo in randomized clinical trials); topiramate or levetiracetam, as add-on therapy to clobazam and valproate (regarding the nature of therapy being assessed, in absence of relevant clinical data, trials evaluating topiramate or levetiracetam as add-on therapy to other antiepileptic drugs in management of refractory Dravet syndrome were allowed);
- **Outcomes** – response to treatment, changes in number and duration of seizures; number of patients free of seizures, patients with status epilepticus, duration of status epilepticus, quality of life, deaths, safety.

It should be noted that Dravet syndrome is the orphan diseases (ORPHA 33069) and stiripentol has

an "orphan designation", which may make difficult to find relevant clinical data.

Additional safety assessment will be carried out by identifying potential adverse events reported by URPL (The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products in Poland), EMA and FDA.

Economic analysis for stiripentol should be performed as a cost-utility analysis (CUA), with a clinical effects expressed as quality adjusted life years (QALY). According to the AOTMiT's guidelines, lifetime horizon should be used in the base analysis, because the costs and effects are generated during the whole life of patients with Dravet syndrome (AOTMiT 04/01/2010). If the clinical effects are similar in the compared scenarios (treatment strategies), cost minimization analysis (CMA) should be performed.

According to the ordinance of Minister of Health from April 2nd 2012 (MZ 02/04/2012), the costs should be calculated from the perspective of the public payer (PPP) and from the common perspective of public payer and patients (PPP+P).

The systematic review of publications containing health states utilities must be performed.

An important part of the analysis will be a sensitivity analysis. The one- or multiway analysis is sufficient.

Budget impact analysis of reimbursement of stiripentol in Poland should comprise two alternative scenarios: 1) existing, where stiripentol is available only in the way of direct import; 2) new, where Diacomit® is reimbursed in a standard form, and available in pharmacies.

The estimation of the number of patients with Dravet syndrome, that will be treated in the new scenario should be based on epidemiological review and Polish experts should be contacted to obtain additional data concerning local population with Dravet syndrome.

In both scenarios the rates of all treatment options should be estimated, taking into account, that currently number of patients receive stiripentol via direct import.

The sensitivity analysis should be performed due to uncertainty of model parameters, including the minimum and maximum scenarios.

According to the AOTMiT's guidelines (*AOTMiT 04/01/2010*), at least 2-year horizon should be used, and only direct medical costs should be included without discounting.

The ethical and social aspects of the treatment of Dravet syndrome and the organization of health care system issues should be addressed.

Streszczenie

Problem decyzyjny

Analiza problemu decyzyjnego obejmuje zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania styrypentolu (Diacomit®) stosowanego w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem. Zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069), występujących z częstością $\leq 5:10\ 000$ osób, a styrypentol znajduje się na liści leków sierocych.

Problem zdrowotny

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, zespół Dravet), choroba sieroca, zaliczana jest do lekoopornych encefalopatii padaczkowych i ujawnia się w pierwszym roku życia prawidłowo rozwijających się niemowląt w postaci pojedynczego napadu drgawkowego, związanego bądź nie z gorączką. Pomiędzy 1.a 4.rokiem życia pojawiają się inne typy napadów (drgawkowe, miokloniczne, nietypowe nieświadomości, stan otępienia i napady ogniskowe) wraz z powtarzającymi się stanami padaczkowymi (*status epilepticus*). Jednocześnie u pacjentów postępuje upośledzenie rozwojowe i oporność na leczenie. Dane dotyczące dorosłych chorych z zespołem Dravet pochodzą z nielicznych obserwacji; u wszystkich odnotowano umiarkowane do ciężkiego opóźnienie umysłowe i zaburzenia zdolności komunikowania się. Choroba ta jest przyczyną znacznego obniżenia jakości życia chorych, a także ich rodziców i opiekunów, gdyż niezbędna jest ich ciągła opieka.

U 70-80% pacjentów z zespołem Dravet, u których przeprowadzono badanie genetyczne stwierdza się mutację w genie *SCN1A*. Do rzadziej stwierdzanych defektów genetycznych należą te w genach *PCDH19*, *GABRG2*, *SCN1B*, *CHD2*, *GABRA1* czy *STXBP1*. U znacznego odsetka (25-71%) chorych

z zespołem Dravet w wywiadzie rodzinnym stwierdza się padaczkę lub drgawki gorączkowe.

Oceniana interwencja

Styrypentol (Diacomit®) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem).

Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku potwierdzono badaniami klinicznymi z randomizacją oraz badaniami obserwacyjnymi (jedyne leki o udowodnionej skuteczności w zespole Dravet). Wykazano, że dodanie styrypentolu do schematu walproinian + klobazam poprawia odpowiedź na leczenie chorych z zespołem Dravet, zmniejszając liczbę oraz częstość występowania napadów padaczkowych. Ponadto lek ten zmniejsza ryzyko występowania stanu padaczkowego, a korzystny efekt terapeutyczny stosowanej terapii utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji. Stosowanie styrypentolu jest bezpieczne - jego profil bezpieczeństwa nie odbiega od profilu klobazamu i walproinianu.

Stosowanie skojarzenia styrypentol + walproinian + klobazam jest zalecane w wytycznych praktyki klinicznej, uznane za najbardziej optymalne postępowanie, podobnie w opinii ankietowanych ekspertów jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną dostępną dla chorych z zespołem Dravet. W chwili obecnej w Polsce istnieje ograniczona możliwość importu docelowego styrypentolu. W opinii ekspertów wprowadzenie stałej dostępności produktu leczniczego Diacomit® (w ramach listy aptecznej) poprawi sytuację chorych na zespół Dravet, umożliwiając szybsze wprowadzenie leczenia.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Leczenie uwarunkowane jest postępującym charakterem choroby, przebiegającym z napadami lekoopornymi. Zgodnie z polskimi wytycznymi

Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych rozpoczyna się je od walproinianu (I linia), w przypadku oporności na monoterapię, która rozwija się u większości chorych, wskazane jest dołączenia klobazamu (II linia). Kolejną linię leczenia stanowi dodanie do dotychczasowego schematu styrypentolu. Należy zaznaczyć, że styrypentol jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu zespół Dravet. Ze względu na ograniczenia w dostępności do tego leku w polskich warunkach, jako alternatywne postępowanie można wskazać kontynuację dotychczasowego leczenia II linii albo dołączenie topiramatu lub lewetyracetamu.

Topiramata i lewetyracetam są lekami zalecanymi, obok styrypentolu, przez wytyczne praktyki klinicznej, zgodnie z opiniami ekspertów stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej oraz refundowanymi dla polskich chorych.

W związku powyższym jako komparator dla wnioskowanej technologii w populacji docelowej należy wskazać: kontynuację walproinianu i klobazamu (z placebo w badaniach z zaślepieniem) lub dołączenie kolejnego leku: topiramatu lub lewetyracetamu.

Zakres analiz

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*), aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 04/01/2010*) oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins*

2011). **Przeгляд systematyczny** zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kliniczne oporne na leczenie klobazamem i walproinianem;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – styrypentol dodany do terapii walproinianem i klobazamem w schematach zalecanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – kontynuacja leczenia walproinianem i klobazamem (z placebo w badaniach klinicznych z zaślepieniem); topiramata lub lewetyracetam w schematach zalecanych w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (ze względu na charakter ocenianego schorzenia dopuszczono, przy braku wystarczających danych klinicznych, włączenie badań, gdzie stosowano topiramata lub lewetyracetam w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu lekoopornych napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – zmiana liczby i czasu trwania napadów padaczkowych; odsetek chorych ze zmniejszeniem częstości napadów; odsetek chorych wolnych od napadów padaczki; odsetek chorych, u których odnotowano stan padaczkowy; czas trwania stanu padaczkowego; jakość życia, zgony, bezpieczeństwo.

Należy przy tym podkreślić, że zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069), a styrypentol znajduje się na liści leków sierocych, co może utrudniać odnalezienie adekwatnych danych klinicznych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna, z uwagi na istotny wpływ Arozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Diacomit® powinna być przeprowadzona techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zespołu Dravet ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Diacomit®, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, gdyż pacjenci, ponoszą istotną część kosztów leczenia.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania styrypentolu w leczeniu zespołu Dravet oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”

(MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 04/01/2010).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Arefundacji preparatu Diacomit® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia styrypentolem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Diacomit®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zespołu Dravet w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Należy również uwzględnić fakt, iż obecnie część chorych otrzymuje leczenie styrypentolem, finansowanym przez płatnika na drodze importu docelowego.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz

aspekty etyczne i społeczne.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania styrypentolu (Diacomit®) stosowanego w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069), występujących z częstością < 5:10 000 osób (*Orphanet 2015a*), a styrypentol znajduje się na liści leków sierocych (*Orphanet 2015b*).

1.2. Opis problemu decyzyjnego

1.2.1. Zespół Dravet (ICD-10: G40.4)

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (z ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy*, SMEI), nazywana też zespołem Dravet, będąca chorobą rzadką, zaliczana jest do lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Napady padaczkowe (kloniczne i/lub toniczno-kloniczne uogólnione i/lub połowiczne), często prowokowane zwyżką ciepłoty ciała, występują w pierwszym roku życia u niemowląt o dotychczas prawidłowym rozwoju psychoruchowym (*Szczepanik 2009*). Kolejne napady (zwykle pomiędzy 1. a 4. rokiem życia) nie są związane z podwyższoną temperaturą, często towarzyszą im mioklonie i wtórna niepełnosprawność intelektualna, głównie dotycząca rozwoju mowy oraz ataksja (*Orphanet 2014, Szczepanik 2009*). Choroba ta jest przyczyną znacznego obniżenia jakości życia chorych (*Brun-klaus 2011*), a także ich rodziców i opiekunów, gdyż niezbędna jest ciągła opieka (*Nolan 2006*).

1.2.2. Epidemiologia

Zgodnie z danymi przywołanymi przez AOTMiT zespół Dravet występuje z częstością 1:40 000 w populacji dzieci do 7. roku życia, a wśród padaczek wieku dziecięcego stanowi około 1% (*AOTM 15/2013*). Dodatkowo w raporcie opublikowanym przez Orphanet oszacowano częstość występowania zespołu Dravet na 2,5 na 100 000 urodzeń (*Orphanet 2015*).

W polskim badaniu przeprowadzonym pośród 203 chorych w wieku od 4. miesiący do 16. lat skierowanych do Centrum Zdrowia Matki i Dziecka w latach 2011-2013 w celu wykonania badania genetycznego wykrywającego mutację w genie *SCN1A* ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) stwierdzono wstępnie u 144 pacjentów. Następnie przeprowadzono weryfikację diagnozy w oparciu o klasyfikację *International League Against Epilepsy* (ILAE), co pozwoliło na jej potwierdze-

nie u 69 chorych. Dodatkowo, u 50 (72,5%) z tych chorych potwierdzono obecność mutacji w genie *SCN1A* (Terczyńska 2014).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej - chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt, u których występują uogólnione napady toniczno-kloniczne odporne na leczenie klobazamem i walproinianem.

Z uwagi na powyższe oraz fakt, iż zespół Dravet zaliczany jest do chorób rzadkich, przedstawiono wskaźniki zapadalności i częstości występowania tej choroby odnotowane w innych państwach. Odnalezione dane podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Częstość występowania i zapadalność na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt.

Badanie	Kraj	Okres obserwacji	Zapadalność (incidence)	Częstość występowania (prevalence)
Bayat 2015	Dania	2004–2009	1:22 000 żywych urodzeń [^]	bd.
Brunklaus 2012	Wielka Brytania	2003-2007	1:40 900 żywych urodzeń [^]	bd.
Rosander 2015	Szwecja	2007-2011	1:33 000 żywych urodzeń (95% CI: 1:20 400; 1:56 200)	chorzy < 18 r.ż. (2011 r.): 1:45 700 (95% CI: 1:33 800; 1:63 400).
Yakoub 1992	Francja	1980-1985	1:20 000–30 000	bd.
Wu 2015	Stany Zjednoczone	2007-2010	<ul style="list-style-type: none"> • 1:15 700 żywych urodzeń (95% CI: 1:8 000; 1:31 000)* • 1:20 900 żywych urodzeń (95% CI: 1:9 600;1:45:700)^{^^} 	bd.
Hurst 1990 (za Brunklaus 2012)	Stany Zjednoczone	1959-1966	~1:40 000	bd.
Portilla 2014	nie sprecyzowano	-	bd.	1:20 000 40 000

[^] populacja z zespołem Dravet i mutacją genu *SCN1A*;

* rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet potwierdzone przez neurologa dziecięcego - spełnienie 4 z 5 kryteriów: prawidłowy rozwój przed wystąpieniem napadu, wystąpienie ≥ 2 napadów przez 12 m.ż., występowanie napadów mioklonicznych, połowicznych lub uogólnionych toniczno-klonicznych, wystąpienie ≥ 2 napadów trwających > 10 minut, napady odporne (*refractory*) po 2 r.ż.;

^{^^} chorzy z mutacją genu *SCN1A* typu zmiany sensu (*missense*).

Autorzy próby *Brunklaus 2012* zauważają ponadto, iż przedstawione przez nich wartości mogą być niedoszacowane, ze względu na fakt, iż oparte są wyłącznie o przypadki chorych z potwierdzoną mutacją genu *SCN1A*, podczas gdy zespół Dravet może być wywołany także defektami innych genów lub chorzy mogą charakteryzować się genotypem mozaikowym. Biorąc pod uwagę powyższe autorzy wskazują, że zapadalność na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt może zwiększyć się do 1:28 600.

Podobnie w hiszpańskim raporcie *Portilla 2014* autorzy na podstawie rzeczywistej liczby zarejestrowanych chorych w bazie *Dravet Syndrome Foundation* (DSF) ustalili, że diagnoza zespołu Dravet została potwierdzona u mniej niż 20% szacowanej rzeczywistej liczebności chorych. Ponadto, jak wskazują autorzy, w 2/3 krajów europejskich diagnozy stanowią zaledwie 10-20%, a nawet 5-10% spodziewanej rzeczywistej liczby chorych (*Portilla 2014*).

1.2.3. Etiologia i patofizjologia

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt została po raz pierwszy opisany w 1978 r. przez Charlotte Dravet. Obecnie ze względu na fenotyp chorych wyróżniana jest typowa forma tej choroby (SMEI) oraz jej postać skrajna (z ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy borderline*, SMEB) (*Szczepanik 2009, van Dam 2013*), w przypadku której u chorych brak jest napadów mioklonicznych, a upośledzenie umysłowe może mieć łagodniejszą formę (*van Dam 2013*). U 70-80% pacjentów z zespołem Dravet, u których przeprowadzono badanie genetyczne stwierdza się mutację w genie *SCN1A*, przy czym większość z nich powstaje *de novo*, a tylko 5-10% ma podłoże rodzinne (*van Dam 2013*). Ponadto w badaniu *Harkin 2007* wykazano, że mutacja w obrębie genu *SCN1A* występuje częściej u chorych z typową postacią SMEI. Do rzadziej stwierdzanych defektów genetycznych należą te w genach *PCDH19* (potwierdzone u chorych z objawami przypominającymi zespół Dravet), *GABRG2*, *SCN1B* (*van Dam 2013*), *CHD2*, *GABRA1* czy *STXBP1* (*Carvill 2014*).

U znacznego odsetka chorych z zespołem Dravet w wywiadzie rodzinnym stwierdza się padaczkę lub drgawki gorączkowe (*febrile seizures*), jednak dane dotyczące ich częstości są rozbieżne – od 25% do 71%. U chorych niemowląt zazwyczaj nie stwierdza się patologii w wywiadzie osobistym, a ich wczesny rozwój jest pozornie prawidłowy (*Dravet 2011, Scheffer 2012*).

1.2.4. Objawy, przebieg naturalny i rokowania

W 1989 r. *International League Against Epilepsy* w 1989 r. zdefiniowała zespół Dravet jako: „*drgawki gorączkowe lub bezgorączkowe uogólnione i jednostronne, drgawki kloniczne lub toniczno-kloniczne, występujące w pierwszym roku życia niemowlęcia pod innymi względami rozwijającego się prawidłowo, z pojawiającymi się w późniejszym okresie miokloniami, nietypowymi napadami nieświadomości i napadami częściowymi. Wszystkie rodzaje napadów są odporne na leki przeciwpadaczkowe, zaś opóźnienie rozwojowe staje się widoczne w 2. roku życia, a następnie ujawniają się zaburzenia poznawcze i zaburzenia osobowości*” (*Dravet 2011*).

Zespół ten ujawnia się w pierwszym roku życia dotychczas prawidłowo rozwijających się niemowląt w postaci pojedynczego napadu drgawkowego, związanego bądź nie z gorączką (występuje ona u 28%-61% chorych) (*Dravet 2011*). Początkowo sądzono, iż może być on także związany z podaniem szcze-

panionki (zwłaszcza przeciw krztuścowi), jednak obecnie wiadomo, iż nie jest ono bezpośrednio związane z wystąpieniem choroby, a jedynie pośrednio poprzez wywołanie przejściowego podwyższenia temperatury organizmu może wpływać na wcześniejsze wystąpienie objawów u chorych z mutacjami genu *SCN1A* (van Dam 2013).

Pierwszy napad jest zwykle długotrwałym (u 25%-49% chorych obserwowane są napady trwające powyżej 20 minut) napadem klonicznym, zwykle uogólnionym lub jednostronnym (Dravet 2011, van Dam 2013). Pierwsze napady w przebiegu zespołu Dravet są zwykle rozpoznawane jako drgawki gorączkowe lub napady przygodne i zwykle nie są wykonywane żadne badania ani nie jest podejmowane leczenie. Na tym etapie choroby zapis elektroencefalogramu (EEG) jest zwykle prawidłowy, zarówno po przebudzeniu jak i w czasie snu. Jeżeli zapis EEG jest rejestrowany po wydłużonym napadzie zauważalne może być rozproszenie lub jednostronne spowolnienie tła (Dravet 2011).

Stosunkowo szybko (w okresie od 2 tygodni do 2 miesięcy) pojawiają się kolejne napady gorączkowe, a także niegorączkowe. Pomiędzy 1. a 4. rokiem życia pojawiają się inne typy napadów wraz z powtarzającymi się stanami padaczkowymi (*status epilepticus*) oraz jednocześnie postępuje upośledzenie rozwojowe i oporność na leczenie (Dravet 2011, van Dam 2013), a obraz fenotypowy pacjenta staje się charakterystyczny dla fazy stabilnej choroby (*steady state*) (Dravet 2011). Zauważalne jest, że napady występują częściej wśród chorych młodszych, a także ich nasilenie jest w tym okresie zwiększone (Dravet 2011, van Dam 2013). Okres pomiędzy 1. a 4. rokiem życia jest szczególnie krytyczny, gdyż tylko szybkie wdrożenie właściwej terapii zapobiega nawracającym napadom i występowaniu stanu padaczkowego (Hattori 2008), a także łagodzi rozwój opóźnienia umysłowego (Genton 2011).

Przez długi czas definicja stanu padaczkowego była niejednorodna i tradycyjnie obejmowała napady padaczkowe trwające nieprzerwanie powyżej 30 minut. W związku z tym, że rokowanie pacjentów gwałtownie pogarsza się wraz z wydłużającym się czasem trwania napadu padaczkowego definicja ta stała w sprzeczności z koniecznością szybkiego wdrożenia leczenia ratunkowego. Według najnowszych zaleceń ILAE stan padaczkowy określany jest jako: „*zdarzenie wywołane zaburzeniami mechanizmów kontrolujących zakończenie napadu padaczkowego lub ich inicjacji prowadzącej do nieprawidłowych, wydłużonych napadów (powyżej punktu czasowego t_1). Zdarzenie to ma długoterminowe konsekwencje (po przekroczeniu punktu czasowego t_2), tj. śmierć neuronów, ich uszkodzenie i modyfikacja sieci neuronowych*”. Przyjęto, że punkty czasowe t_1 i t_2 wynoszą odpowiednio 5 minut i 30 minut. W praktyce oznacza to, że po upływie 5 minut należy założyć, że mamy do czynienia ze stanem padaczkowym i rozpocząć leczenie przeciwdrgawkowe. Jak zaznaczają autorzy wytycznych oba punkty czasowe zostały przyjęte w oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz badań klinicznych i powinny być traktowane jako najlepsze obecnie dostępne oszacowanie dotyczące drgawkowego (toniczno-

klonicznego) stanu padaczkowego (*convulsive [tonic-clonic] status epilepticus*), niekoniecznie mające odzwierciedlenie w przypadku innych jego postaci (*Trinka 2015*). U chorych z zespołem Dravet stan padaczkowy może występować często, nawet pomimo stosowanego leczenia, zwłaszcza u pacjentów młodszych (*Ceulemans 2011*).

U chorych z zespołem Dravet mogą występować różne rodzaje napadów:

1. napady drgawkowe:
 - uogólnione napady kloniczne,
 - uogólnione napady toniczno-kloniczne,
 - naprzemienne jednostronne napady kloniczne,
2. napady miokloniczne,
3. nietypowe napady nieświadomości (*atypical absences*) i stan otępienia (*obtundation status*),
4. napady ogniskowe (*focal seizures*) bez/z wtórego uogólnienia,
5. napady toniczne (*Dravet 2011*).

Napady drgawkowe (głównie toniczno-kloniczne) obserwowane są u wszystkich chorych. Na podstawie zapisów EEG u większości chorych wykazano, że większość napadów jest wtórnie uogólniona i występuje po krótkim, często niezauważonym, napadzie ogniskowym lub też jest „niestabilna” („*unstable*”), przemieszczając się pomiędzy półkulami (*Dravet 2011, van Dam 2013*). U chorych młodszych napady drgawkowe często przechodzą w stan padaczkowy, natomiast u starszych ich nasilenie jest mniejsze, są one krótsze i mogą występować z naprzemienną zmianą napięcia ciała. Napady przechodzące w stan padaczkowy wymagają podawania dożylnego leków, a często także intubacji (*Dravet 2011*). Dodatkowo stan padaczkowy i pojawiające się w jego przebiegu powikłania, a także urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet (*Ceulemans 2011*).

Napady miokloniczne pojawiają się pomiędzy 1. a 5. rokiem życia (mediana: 1 rok i 5 miesięcy) i mogą być masywne, angażujące wszystkie mięśnie, a ich intensywność jest zmienna. W trakcie napadów gwałtownych może dochodzić do odrzucania przedmiotów trzymanyh przez dziecko i upadków. Występują również napady ledwie dostrzegalne, angażujące wyłącznie mięśnie osiowe (głowy i tułowia), z atonią, powodujące niewielki ruch w przód lub tył, bardziej lub mniej sakadyczny, opisywany jako „kiwanie głową” („*head nodding*”). Napady mogą być izolowane lub zgrupowane w krótkich seriach (1-3 s), bardzo częste, występujące kilka razy dziennie, czasami bez przerwy lub przeciwnie – mogą być obserwowane wyłącznie po przebudzeniu lub minuty/godziny przed napadami konwulsyjnymi. Napady te utrzymują się w czasie senności i ustępują w czasie snu wolnofalowego. Czynniki

wywołującymi napady może być stymulacja fotooptyczna, zmiana intensywności światła, zamykanie oczu oraz zaburzenia wynikające z wrażeń powstałych z obserwacji regularnych wzorów (*Dravet 2011*). Na tej podstawie zespół Dravet został odróżniony od padaczki mioklonicznej u niemowląt (z ang. *myoclonic epilepsy in infancy*, MEI), charakteryzującego się krótkimi uogólnionymi napadami mioklonicznymi z dobrą odpowiedzią na terapię kwasem walproinowym i dobrymi prognozami długoterminowymi (*van Dam 2013*).

Nietypowe napady nieświadomości występują w 40% do 93% przypadków (*van Dam 2013*) i pojawiają się w różnym wieku, pomiędzy 4. miesiącem a 6. rokiem życia wraz z napadami mioklonicznymi lub u dzieci starszych aż do 12. roku życia. Charakteryzują się one utratą świadomości, zarówno izolowaną jak i w połączeniu z bardziej lub mniej zauważalną komponentą miokloniczną tj. szybką mioklonią powiek, „trzepotaniem powiek” („*eye fluttering*”), kiwaniem głową oraz mioklonicznym drganiem czoła (z ang. *forehead myoclonic jerks*) (*Dravet 2011*). Z tego względu mogą być one trudne do odróżnienia od typowych napadów mioklonicznych (*van Dam 2013*). Stan otępienia składa się z zaburzeń świadomości o zmiennej intensywności, z fragmentarycznymi, segmentowymi i nieregularnymi miokloniami, o niskiej amplitudzie, z udziałem kończyn i twarzy, czasami związanymi z niewielkim wzrostem napięcia mięśni. W zależności od stopnia świadomości pacjenci mogą lub nie mogą reagować na bodźce i wykonać proste czynności (manipulować zabawkami, jeść), co przerywane jest krótkimi epizodami całkowitej utraty świadomości i zagapiania. Stan ten może być przerywany silną stymulacją sensoryczną, jednak nigdy ostatecznie. Niektóre epizody spowodowane bodźcami świetlnymi, zamknięciem oczu i powtarzającymi się wzorami mogą trwać kilka godzin, a nawet dni. Napady drgawkowe mogą ten stan wywoływać, występować w jego trakcie lub prowadzić do jego zakończenia (*Dravet 2011*).

Napady ogniskowe pojawiają się u 40% do 93% chorych (*van Dam 2013*). Stanowią je miejscowe napady ruchowe lub napady o bardziej złożonych symptomach, włączając w to objawy ze strony układu autonomicznego (*Dravet 2011*). Napady toniczne są nietypowe dla zespołu Dravet, opisywane w pojedynczych przypadkach w poszczególnych badaniach (*Dravet 2011*).

U chorych z zespołem Dravet występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2. roku życia. Dzieci zazwyczaj zaczynają chodzić w prawidłowym przedziale wiekowym, jednak niepewny chód utrzymuje się niezwykle długo. Również rozwój mowy rozpoczyna się prawidłowo, ale postępy są nieznaczne, a wielu chorych nie potrafi formułować podstawowych zdań. Zdolności motoryczne nie kształtują się prawidłowo na skutek mioklonii segmentowych oraz słabej koordynacji oko-ręka. Nawet chorzy z łagodnym deficytem poznawczym nie potrafią rysować wzorów i piszą jedynie litery drukowane. Główną przyczyną trud-

ności w uczeniu się jest brak skupienia, jak również nadaktywność i krnąbrne zachowanie. Dzieci są rozbiegane, nieposłuszne dorosłym i niezainteresowane zabawkami edukacyjnymi oraz uczestnictwem w aktywnościach typowych dla ich grupy wiekowej. Objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. Należą do nich hipotonia, ataksja (60%), objawy piramidowe (20%), nieskoordynowane ruchy i krnąbrne zachowanie. Hipotonia mięśni twarzy może utrudnić żucie i połykanie. Z kolei ataksja zwykle ustępuje wraz z wiekiem, jednak może nawracać po stanie padaczkowym lub pogorszeniu napadów i narastać wraz z wiekiem (*Dravet 2011*).

Dane dotyczące dorosłych chorych z zespołem Dravet pochodzą z nielicznych obserwacji; u wszystkich odnotowano umiarkowane do ciężkiego opóźnienie umysłowe i zaburzenia zdolności komunikowania się. Zaburzenia motoryki obejmowały u nich często zaburzenia funkcji mózdzku, a ze względu na problemy ortopedyczne (np. kifoskoliozę) poruszanie się było utrudnione. U większości pacjentów odnotowywano cechy autyzmu lub objawy psychotyczne, a chorzy zdolni do samodzielnej egzystencji stanowili wyjątek. Ogółem, częstość napadów padaczkowych zmniejszała się, a najczęściej obserwowano napady uogólnione napady toniczno-kloniczne występujące w nocy o początku ogniskowym. Również wrażliwość na zmiany ciepłoty ciała, powtarzające się wzory i światło zmniejszają się wraz z wiekiem. Ryzyko zgonu jest wysokie wśród chorych na zespół Dravet, zwłaszcza w dzieciństwie. Głównymi przyczynami są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczce (z ang. *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), którego częstość występowania szacuje się na minimum 15,4% (*van Dam 2013*). Dodatkowo, przyjmuje się, że 7-21% dzieci umiera przed osiągnięciem dorosłości (*Akiyama 2010, Genton 2011, Sakauchi 2011, Skluzacek 2011*), przy czym nowsze dane wskazują, że u chorych do 18. roku życia odsetek ten wynosi 7% (*Skluzacek 2011*). Większość chorych umiera przed 45. rokiem życia.

1.2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie oparte jest o diagnostykę różnicową. Szczególnie istotne jest odróżnienie pierwszego napadu klonicznego w przebiegu zespołu Dravet od drgawek gorączkowych, na podstawie następujących obserwacji:

- wystąpienie napadu zawsze przed 1 rokiem życia,
- występują napady typu klonicznego, często jednostronne zamiast uogólnionych i tonicznych,
- napady są wydłużone i częste, nawet jeśli są leczone,
- temperatura nie jest podwyższona (nie występuje gorączka) (*Dravet 2011*).

Również naprzemienny charakter napadów jednostronnych przemawia za diagnozą zespołu Dravet. Diagnoza może być postawiona, jeśli występują także inne typy napadów - napady miokloniczne, nietypowe napady nieświadomości, napady ogniskowe, stan otępienia. Diagnostyka różnicowa może obejmować wykluczenie chorób takich jak:

- padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespół Doose),
- zespół Lennox-Gastaut,
- padaczka uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) (*Dravet 2011*).

Obecnie diagnostyka genetyczna tej choroby zalecana jest dopiero w dalszej kolejności (*ILAE 2015*).

W 2008 r. Hattori i współautorzy zaproponowali schemat diagnostyczny, pozwalający przewidzieć wystąpienie zespołu Dravet przed pierwszym rokiem życia. W oparciu o czynniki predykcyjne (kliniczne i genetyczne, przedstawione w poniższej tabeli) pacjent otrzymuje ocenę punktową (*Hattori 2008*).

Tabela 2. Czynniki predykcyjne wystąpienia zespołu Dravet (*Hattori 2008*).

Czynnik predykcyjny		Punktacja
	wiek wystąpienia ≤ 7. miesięcy	2
	łączna liczba napadów ≥ 5	3
kliniczne	napady jednostronne	3
	napady ogniskowe	1
	napady miokloniczne	1
	napady wydłużone	3
	napady indukowane kąpielą w gorącej wodzie	2
genetyczne	mutacje zmiany sensu genu <i>SCN1A</i>	1
	mutacje nonsensowne genu <i>SCN1A</i>	2

Diagnoza zespołu Dravet może być postawiona w oparciu o czynniki predykcyjne kliniczne, jeśli pacjent osiągnie łączny wynik ≥ 6 lub łączny wynik ≥ 5 w przypadku dzieci, których nie kąpano w gorącej wodzie lub w oparciu o łączną ocenę czynników predykcyjnych klinicznych i genetycznych, jeśli pacjent osiągnie wynik ≥ 7 (*Hattori 2008*).

1.2.6. Leczenie

Leczenie uwarunkowane jest postępującym charakterem choroby. Najczęściej, przed postawieniem właściwej diagnozy, w momencie kiedy występują częste drgawki uznawane za gorączkowe, leczone są one walproinianem w celu zapobiegnięcia ich nawrotom (*Chiron 2011, Ceulemans 2011*). Dodatkowo, jeśli występują jakiegokolwiek napady trwające powyżej kilku minut, należy rozpocząć stosowanie donosowych lub dojelitowych benzodiazepin – diazepamu lub midazolamu w celu zapobiegnięcia dalszym długotrwałym napadom (*Chiron 2011, PTND 2013*). Dalsze występowanie powtarzających się napadów oraz innych objawów choroby uprawdopodobnia diagnozę zespołu Dravet i pozwala na wdrożenie właściwego leczenia (*Chiron 2011*).

Leczenie to ma charakter podtrzymujący i polega na stosowaniu różnorodnych konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych (*Ceulemans 2011*). Obecnie wiadomo, że nie przynoszą one oczekiwanego rezultatu w przypadku dzieci z zespołem Dravet, a nawet mogą powodować zaostrzenie lub zwiększenie częstości napadów (*Chiron 2011a, Ceulemans 2011*). Stosowanie walproinianu i benzodiazepin może co prawda obniżyć częstość występowania napadów, jednak ich działanie jest niewystarczające (*Chiron 2011a*).

Na podstawie wyników badania *Guerrini 1998* przeprowadzonego wśród 20 chorych z 3 ośrodków leczenia padaczki w przypadku chorych z ciężką padaczką miokloniczną zabronione jest stosowanie lamotryginy, która u 80% z badanych powodowała zaostrzenie padaczki, a u 40% > 50% pogorszenie w zakresie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (*Chiron 2011a, Guerrini 1998*). Leczenie lamotryginą wymaga jednak dalszych badań, gdyż pojawiają się pojedyncze opisy przypadków chorych odnoszących korzyści z jej stosowania (*Dalic 2015*). Do innych leków, których nie należy stosować u chorych z zespołem Dravet należy karbamazepina i wigabatryna (powodujące pogorszenie odpowiednio u 61% i 64% chorych w badaniu *Thanh 2002*), fenytoina czy fenobarbital (*Ceulemans 2011*).

Do leków korzystnie oddziałujących na chorych z zespołem Dravet zaliczane są styrypentol, będący przedmiotem niniejszego raportu, i topiramate, przy czym jedynie działanie pierwszego z nich potwierdzono w badaniach klinicznych z randomizacją (*Chiron 2011a*). Wstępne wyniki z badania *Striano 2007* wskazywały także na korzyści ze stosowania terapii lewetyracetamem, jednak brak dalszych dowodów na jego skuteczność (*Chiron 2011a*). Według badaczy japońskich skuteczne może być także podawanie bromków (*Chiron 2011a*). Wciąż jako terapie eksperymentalne traktowane są leczenie fenfluraminą czy olejem konopnym (kannabidiolem) (*Aras 2015*).

Stosowanie kombinacji powyżej trzech leków przeciwpadaczkowych oraz częste zmiany leków nie są zalecane, ze względu na ryzyko rozwoju oporności lekowej, a rodzice powinni zostać poinformowani

o możliwości występowania okazjonalnych drgawek pomimo stosowanego leczenia, jak również o możliwych sposobach unikania czynników je wywołujących (*Ceulemans 2011*).

W 2014 r. wśród 274 rodziców i opiekunów dzieci z zespołem Dravet z krajów europejskich (w tym także z Polski) prowadzono badanie ankietowe, którego celem było określenie schematu leczenia (*Aras 2015*). Pacjenci przyjmowali od 0 do 6 skojarzonych leków przeciwpadaczkowych, tylko jeden pozostawał bez leczenia, 14 (5%) stosowało monoterapię, a 40% terapię trójlekową i 25% – czterolekową. Najczęściej stosowanymi lekami w Europie były walproinian (86%), klobazam (55%), topiramát (44%) oraz styrypentol (42%), stosowany w zakresie od 55% we Francji do 31% w Holandii. Najczęstszym skojarzeniem było połączenie walproinianu, klobazamu i styrypentolu – 29% pacjentów (z/bez innymi lekami przeciwpadaczkowymi).

W przypadku podgrupy 124 chorych odpowiadających włączanym do badań klinicznych, tj. ze średnio > 4. napadami toniczno-klonicznymi w miesiącu, leczenie trójlekowe dotyczyło 41% pacjentów, czterolekowe – 31%, a najczęściej stosowanymi lekami były walproinian (84%), klobazam (62%) i styrypentol – 51% (od 67% we Francji do 34% w Holandii). W tej podgrupie najczęściej stosowanym skojarzeniem był walproinianem, klobazamem i styrypentol – 35% (z lub bez dodania innych leków przeciwpadaczkowych) (*Aras 2015*). Autorzy opracowania zaznaczają, że w Europie stosuje się głównie pięć leków – walproinian, klobazam, topiramát, styrypentol i lewetyracetam, głównie w skojarzeniu. Połączenie walproinianu, klobazamu i styrypentolu jest „złotym standardem” leczenia pacjentów z zespołem Dravet (*Aras 2015*).

Oprócz farmakoterapii, u części chorych stosowana jest dieta ketogenna. W badaniach wykazano (m.in. *Caraballo 2005, Caraballo 2011, Dressler 2015, Kang 2005, Korff 2007, Laux 2013*), iż jej stosowanie związane jest z poprawą stanu pacjentów. Tradycyjna i najpowszechniej stosowana odmiana tej diety polega na eliminacji z diety węglowodanów, ograniczeniu spożywanych białek do ilości niezbędnej do prawidłowego wzrostu oraz na zwiększonym przyjmowaniu tłuszczów (trójglicerydów długołańcuchowych). Jadłospis najczęściej konstruuje się w oparciu o stosunek tłuszczów do białek i węglowodanów wynoszący 4:1, co w praktyce oznacza, że 90% energii pochodzi z tłuszczów (*ILAE 2009*). W badaniu *Aras 2015* stwierdzono, że w przeszłości leczeniu dietetycznemu poddanych było 17% chorych z zespołem Dravet, natomiast obecnie stosuje je 5% pacjentów.

Obok wymienionych wyżej metod farmakoterapeutycznych i postępowania dietetycznego u chorych z padaczką istnieje także możliwość zastosowania leczenia operacyjnego, jednak zgodnie z wytycznymi *International League Against Epilepsy* r. i Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych postępowanie takie należy rozważać jedynie w wybranych przypadkach (*ILAE 2015, PTND 2013*). Kolej-

nym, potencjalnym sposobem leczenia jest stosowanie stymulacji nerwu błędnego, jednak wytyczne ILAE ze względu na zbyt małą ilość dowodów naukowych nie zalecają tej metody w terapii padaczki u niemowląt (*ILAE 2015*).

1.3. Obecna praktyka kliniczna w terapii zespołu Dravet

Obecnie w Polsce nie ma programu leczenia zespołu Dravet, a postępowanie terapeutyczne oparte jest zarówno o wytyczne polskie (*PTND 2013*), jak i zagraniczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Również rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych jako zalecane postępowanie w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii dwulekowej walproinianem i klobazamem (II linia leczenia) wskazują dodanie styrypentolu (PTND 2013).

Należy zauważyć, że w chwili obecnej w Polsce na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. (MZ 21/03/2012) istnieje możliwość refundacji styrypentolu w ramach importu docelowego, jednak jest to procedura czasochłonna („Minister Zdrowia rozpatruje wniosek w terminie nie dłuższym niż 30 dni od dnia wystąpienia o refundację, jednak czas oczekiwania na lek zależy od apteki zajmującej się jego sprowadzeniem”) (NFZ 2015) i w znacznym stopniu opóźniająca wdrożenie skutecznej terapii. W oparciu o dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku (MZ 2015) w latach 2012-2015 wydano jedynie 69 zgód na refundację produktu leczniczego Diacomit®. Ponadto zidentyfikowano grupę 21 chorych, którzy w latach 2014-2015 nie otrzymali zgody na refundację leku, co ze względu na koszt terapii może całkowicie uniemożliwić im optymalne leczenie, zgodne z wytycznymi klinicznymi (szczegóły zamieszczono w rozdziale 3.2.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Diacomit® (*ChPL Diacomit® 2014*). Stanowiąc będą ją chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kliniczne odporne na leczenie klobazamem i walproinianem.

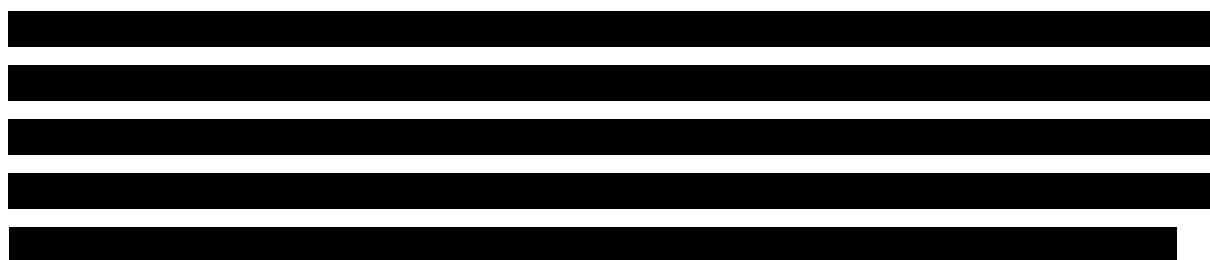
1.5. Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności docelowej wykonano w trzech wariantach:

- wariant podstawowy został oszacowany w oparciu o dane dotyczące importu docelowego leku Diacomit dostarczonych przez Ministra Zdrowia w piśmie z dnia 13 listopada 2015 roku,
- wariant minimalny oszacowano na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii,
- wariant maksymalny oszacowano w oparciu o literaturowe dane epidemiologiczne.

W analizie problemu decyzyjnego przytoczone jedynie oszacowanie w wariantcie podstawowym, natomiast pozostałe warianty przedstawiono szczegółowo w analizie wpływu na budżet.

W wariantcie podstawowym analizy, roczną liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia styrypentolem ustalono w oparciu o informacje zawarte w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2015 roku (*MZ 2015*). W dokumencie przekazanym przez Ministra Zdrowia znajduje się informacja wskazująca, że populacja aktualnie przyjmująca produkt leczniczy Diacomit sprowadzany w ramach procedury importu docelowego obejmuje 71 pacjentów (dokument zaprezentowano w rozdziale 3.2.).



The table is mostly redacted with black bars. Visible elements include a dark blue header row, a light blue header row, and several small black squares within the table cells, possibly representing data points or markers. The text within the table is completely illegible due to the redactions.

1.6. Opis ocenianej interwencji

Ocenianą interwencję stanowi styrypentol (Diacomit®) stosowany jako terapia dodana (*add-on*) do schematu walproinian + klobazam. W opisie walproinianu sodu posłużono się charakterystyką produktu leczniczego, dla którego odnotowano największą sprzedaż w Polsce.

1.6.1. Styrypentol (Diacomit®)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 sierpnia 2014 r. (*ChPL Diacomit® 2014*).

Tabela 6. Opis ocenianej interwencji – Diacomit® (styrypentol).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Biocodex, 7 Avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/06/367/004-6
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 4 stycznia 2007 r./ 08 stycznia 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 6 sierpnia 2014 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.
	Kod ATC	Kod ATC: N03AX17
Dostępne preparaty	Diacomit 250 mg kapsułki, twarde, każda kapsułka zawiera 250 mg styrypentolu.	

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukulinią. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgu ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwytu synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 godz. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do zawiesiny doustnej w saszetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postaci leku okazały się równoważne biologicznie pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saszetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsułek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsułek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saszetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczowego z około 40 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji.

W oparciu o badania *in vitro* uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalenie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Wskazania

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Dravet, leczonych strypentolem oraz dwiema innymi substancjami (walproinianem i klobazamem), których farmakokinetyka ze strypentolem nie była znana. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej strypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartimentowego z procesami absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres połowicznej eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*Severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dawkę strypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone z użyciem strypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka strypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;
- dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie b Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych.

W żadnym z badań klinicznych nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego stosowania strypentolu w dawkach dobowych większych niż 50 mg/kg m.c. na dobę.

Nie istnieją wyniki badań klinicznych przemawiające za stosowaniem strypentolu w monoterapii u pacjentów cierpiących na zespół Dravet.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne strypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję o stosowaniu strypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające strypentolu należy rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie. Istnieją jedynie ograni-

Dawkowanie i sposób podawania

czone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych. Tym niemniej na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszono o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Dravet otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym opisywano około od 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna (nie dotyczy sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa). W kluczowych badaniach, w których wystąpiły reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszono o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia.

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość C_{max} niż kapsułki, dlatego postaci te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody podczas posiłku.

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po ekspozycji na sok żołądkowy na czczo).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem lub produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Dravet nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu.

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek.

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol, inhibitor enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6, może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Badania *in vitro* sugerują, że metabolizm I fazy styrypentolu jest katalizowany przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet cierpiących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną (o wskaźniku około 3%). Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Tym niemniej nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Okres ciąży

Nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwdrgawkowego styrypentolem w okresie ciąży, ponieważ nasilenie objawów choroby może być szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznanne.

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że metabolizm I fazy styrypentolu jest katalizowany przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci.

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450, np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji aktywnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. cytalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe, takie jak astemizol, chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną z uwagi na to, że zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej ilości artykułów spożywczych i produktów przeznaczonych dla dzieci, np. napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, lub czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny.

Wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamuje *in vitro* aktywność CYP2D6. W związku z tym mogą występować metaboliczne interakcje produktów metabolizowanych przez ten izoenzym, np. beta-adrenolityków (propranolol, karwedilol, tymolol), leków

przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina), leków przeciwpsychotycznych (haloperydol) lub przeciwbólowych (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieganym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w razie wystąpienia istotnych klinicznie interakcji ze styrypentolem.

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina): zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl: zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu *torsades de pointes* lub *wave burst*.

Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, syrolimus): zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.): zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rabdomiolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego leków zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

Midazolam, triazolam, alprazolam: może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

Chlorpromazyna: styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlorpromazyny.

Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe: zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem, walproinianem, diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

Topiramate: w przeprowadzonym we Francji programie humanitarnego zastosowania leku u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem dodano topiramate. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki i schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol. Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

Lewetyracetam: ponieważ lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu, nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

Nie należy oczekiwać, że pacjenci, u których rozpoznano SMEI, będą prowadzić pojazdy lub obsługiwać urządzenia mechaniczne z uwagi na przebieg choroby podstawowej oraz efekty długotrwałego stosowania leków przeciwdrgawkowych.

Ponieważ styrypentol może powodować zawroty głowy i ataksję, co może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych, pacjenci nie powinni podejmować tych czynności podczas leczenia styrypentolem.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Obecnie żadna postać produktu leczniczego Diacomit® nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 23/12/2015). Należy zauważyć, że w chwili obecnej w Polsce na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. (MZ 21/03/2012) istnieje możliwość refundacji styrypentolu w ramach importu docelowego, jednak jest to procedura czasochłonna i w znacznym stopniu opóźniająca wdrożenie skutecznej terapii. Dodatkowo istnieje także grupa chorych (w oparciu o dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia w piśmie MZ 2015 21 pacjentów w latach 2014-2015), którzy nie otrzymali zgody na refundację leku, co ze względu na koszt terapii może całkowicie uniemożliwić im stosowanie optymalnego leczenia, zgodnego z wytycznymi klinicznymi.

1.6.1. Walproinian sodu (Depakine Chrono)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Depakine Chrono z dnia 20 kwietnia 2015 r. (ChPL Depakine Chrono 2015).

Tabela 7. Opis ocenianej interwencji – walproinian sodu (Depakine Chrono)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Depakine Chrono 300: Pozwolenie nr R/6943 Depakine Chrono 500: Pozwolenie nr R/6944

<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p>	<p>Depakine Chrono 300: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 stycznia 1997 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2008 r.</p> <p>Depakine Chrono 500: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 1997 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2008 r.</p>
<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>20 kwietnia 2015 r.</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>leki przeciwdrgawkowe</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>Kod ATC: N 03 AG 01</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DEPAKINE CHRONO 300, 200 mg + 87 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletkę Depakine Chrono 300 zawiera 200 mg <i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian) i 87 mg <i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy), co odpowiada łącznie 300 mg walproinianu sodu. • DEPAKINE CHRONO 500, 333 mg + 145 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletkę Depakine Chrono 500 zawiera 333 mg <i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian) i 145 mg <i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy), co odpowiada łącznie 500 mg walproinianu sodu.
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Walproinian sodu wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi. Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia neuroprzebieżników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu. Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Liczne badania farmakokinetyczne przeprowadzone z walproinianem wykazały następujące dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biodostępność walproinianu po doustnym podaniu wynosi prawie 100 %; • objętość dystrybucji jest głównie ograniczona do krwi i do ulegającego szybkiej wymianie płynu zewnątrzkomórkowego. Walproinian przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu. • okres półtrwania wynosi 15-17 godzin; • minimalne stężenie leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/l, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/l. W razie utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/l należy zredukować dawkę leku. • stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy osiągnane są w ciągu 2 do 4 dni, • walproinian w bardzo wysokim stopniu wiąże się z białkami krwi, jest to zależne od dawki leku;

Wskazania

- lek jest wydalany głównie z moczem po przemianie metabolicznej polegającej na sprzęganiu z kwasem glukuronowym i beta-utlenieniu;
- walproinian jest usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak hemodializa usuwa tylko niezwiązaną z białkami osocza frakcję walproinianu (około 10 %);
- walproinian nie indukuje enzymów wchodzących w skład cytochromu P-450, w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdrgawkowych nie przyspiesza swojego własnego metabolizmu, ani innych leków, takich jak środki estrogenowo-progesteronowe i doustne leki przeciwzakrzepowe.

Padaczka, napady uogólnione:

- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne,
- napady atoniczne,
- napady nieświadomości;

napady częściowe:

- napady proste lub złożone,
- napady wtórnie uogólnione,
- zespół Lennox – Gastauta.

Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.

Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Depakine Chrono w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę. 2

Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia).

Dawka dobową produktu Depakine Chrono powinna być ustalana w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian.

Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Depakine Chrono powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy krwi uznaje się 300 - 700 $\mu\text{mol/litr}$.

Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono).

W przypadku zmiany leku w postaci konwencjonalnych tabletek na lek w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej.

Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono w padaczce:

W razie rozpoczynania leczenia produktem Depakine Chrono jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę.

W razie wprowadzania produktu Depakine Chrono u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Depakine Chrono, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania.

Dawkowanie i sposób podawania

W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo.

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono). Zwykle dawka dobową wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W razie konieczności dawka dobową może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta.

Dzieci powyżej 17 kg masy ciała

Przeciętna dawka to 30 mg/kg masy ciała na dobę.

Dorośli

Przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu nie mającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych).

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli: Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący. Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Depakine Chrono w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej oraz kobiety w wieku rozrodczym i kobiety w ciąży

Leczenie produktem leczniczym Depakine Chrono powinien wprowadzać i nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie można rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii podczas regularnych kontroli lekarskich. Najlepiej przepisywać produkt leczniczy Depakine Chrono w monoterapii, w najniższej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe, w postaci o przedłużonym uwalnianiu, aby uniknąć wystąpienia maksymalnych stężeń walproinianu w osoczu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze.

- Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- Stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stoso-

W rzadkich przypadkach rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwpadaczkowym może powodować u pacjenta zwiększenie częstości napadów padaczkowych lub wystąpienie nowego typu napadów. W przypadku walproinianu, dotyczy to głównie zmiany jednocześnie stosowanego innego leku przeciwpadacz-

wania

kowego lub interakcji farmakokinetycznej, toksyczności lub przedawkowania.

Specjalne ostrzeżenia

Zaburzenia czynności wątroby: Rzadko zgłaszano występowanie znacznego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem. Najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych zaburzeń są niemowlęta i dzieci poniżej 3 lat życia z ciężką padaczką, otrzymujące kilka leków przeciwpadaczkowych, a szczególnie z padaczką i z uszkodzeniem mózgu, z opóźnionym rozwojem psychomotorycznym i (lub) metaboliczną lub genetyczną chorobą zwyrodnieniową. U dzieci powyżej 3 lat częstość wystąpienia takich zaburzeń zmniejsza się znacząco i progresywnie do wieku. W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby obserwowano w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych.

Objawy: Wczesna diagnoza jest głównie oparta na stwierdzonych objawach klinicznych. Lekarz szczególnie powinien wziąć pod uwagę dwa typy objawów, które mogą wystąpić przed żółtaczką, zwłaszcza u pacjentów w grupie ryzyka:

- niespecyficzne ogólne objawy, zwykle o nagłym początku, takie jak: osłabienie, brak apetytu, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha;

- nawrót napadów padaczkowych, chociaż leczenie jest właściwie prowadzone.

Pacjent lub jego rodzina (w przypadku dziecka) powinien być poinformowany, że w razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem. Oprócz przeprowadzenia badania lekarskiego należy sprawdzić laboratoryjne parametry czynności wątroby.

Rozpoznanie: Przed leczeniem i podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy okresowo monitorować czynność wątroby. Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W razie stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, zwłaszcza jeżeli nieprawidłowe są także wyniki innych testów (znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz), lekarz powinien przerwać leczenie walproinianem sodu (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

Zapalenie trzustki: Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, czasami kończące się zgonem. Najbardziej narażone są małe dzieci; ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem. Czynnikiem ryzyka mogą być: ciężka padaczka, uszkodzenia neurologiczne i stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Niewydolność wątroby współistniejąca z zapaleniem trzustki zwiększa ryzyko zgonu.

Myśli i zachowania samobójcze: U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu sodu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Karbapenemy: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych może wystąpić izolowane i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwłaszcza na początku leczenia, bez wystąpienia innych objawów klinicznych. W takim przypadku zaleca się wykonanie bardziej dokładnych testów laboratoryjnych (zwłaszcza czasu protrombinowego) w celu ewentualnego dostosowania dawkowania leku i powtórzenie badań laboratoryjnych.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki.

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę.

Badania laboratoryjne (badanie morfologii krwi z rozmazem, w tym liczba płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia) są zalecane przed rozpoczęciem leczenia, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku samoistnych krwiaków lub krwawień.

U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę i ryzyko wystąpienia krwawienia.

U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy i do konieczności zmniejszenia dawki leku.

Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

Walproinian sodu nie zaleca się stosować u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.

U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia walproinianem sodu wykonać metaboliczne badania, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Walproinian sodu w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka jego szkodliwego działania.

U pacjentów leczonych walproinianem sodu może dojść do zwiększenia masy ciała. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego ryzyka i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu jego minimalizowania.

Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania walproinianu.

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem.

Walproinian sodu jest wydalany głównie przez nerki, częściowo w formie ciał ketonowych, dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę badanie na obecność ciał ketonowych może dawać wynik fałszywie dodatni.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej/Kobiety w wieku rozrodczym/Ciąża:

Produkt leczniczy Depakine Chrono nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Ograniczenie to wynika z dużego potencjału teratogennego walproinianu oraz ryzyka wywołania wad rozwojowych u niemowląt narażonych na walproinian w życiu płodowym. Należy podczas regularnych kontroli lekarskich każdorazowo uważnie przeanalizować korzyści i ryzyko ze stosowania produktu w okresie dojrzewania oraz niezwłocznie, gdy kobieta w wieku rozrodczym leczona produktem leczniczym Depakine Chrono planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz być poinformowane o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Depakine Chrono w czasie ciąży.

Lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że pacjentka otrzymała wyczerpującą informację o zagrożeniach wraz z odpowiednimi materiałami, takimi jak broszura informacyjna dla pacjenta, co ułatwi jej zrozumienie zagrożeń.

W szczególności lekarz przepisujący musi mieć pewność, że pacjentka rozumie:

- Charakter i skalę zagrożeń związanych z narażeniem w czasie ciąży, zwłaszcza ryzyko teratogenne oraz ryzyko wywołania wad rozwojowych.

- Potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Potrzebę regularnej kontroli leczenia.
- Potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka rozważa zajście w ciążę lub istnieje możliwość, że zaszła w ciążę.

Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę zamienić leczenie walproinianem na inne, odpowiednie leczenie.

Leczenie walproinianem można kontynuować jedynie po ponownej ocenie korzyści i ryzyka wynikających z leczenia walproinianem u pacjentek będących pod opieką lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

Produktu leczniczego Depakine Chrono nie należy stosować u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie.

Ciąża

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem: Zarówno monoterapia, jak i politerapia walproinianem podczas ciąży są związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane sugerują, że terapia wielolekowa zawierająca walproinian jest związana z większym ryzykiem wad wrodzonych niż monoterapia walproinianem.

Wady wrodzone: Dane uzyskane z metaanalizy (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazały wrodzone wady rozwojowe u 10,73% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży (95% przedział ufności: 8,16 -13,29) - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż dla populacji ogólnej, w której ryzyko to wynosi około 2-3%. Ryzyko jest zależne od dawki, ale nie udało się ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko to nie występuje. Dostępne dane wskazują na zwiększoną częstość występowania łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenoz, wady serca, nerek i układu moczowopłciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Zaburzenia rozwojowe

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny ciążyowy okres zagrożenia tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Badania dzieci przedszkolnych, które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, wykazały u maksymalnie 30-40% z nich opóźnienia we wczesnym okresie rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczynanie mówienia i chodzenia, mniejsze zdolności intelektualne, słabe zdolności językowe (mówienie i rozumienie) oraz problemy z pamięcią.

Iloraz inteligencji (IQ, ang. *intelligence quotient*) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat), które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, był średnio 7-10 punktów mniejszy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe. Chociaż nie można wykluczyć roli czynników wnikających, istnieją dowody, że u dzieci narażonych na walproinian ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do ogólnej populacji badanej ryzyko zaburzeń autystycznych (około trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

Ograniczone dane wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mogą być bardziej narażone na rozwój objawów deficytu uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. *attention deficit/hyperactivity disorder*) niż pozostałe dzieci.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dzieci i młodzież płci żeńskiej i kobiety w wieku rozrodczym (patrz powyżej oraz punkt 4.4).

Jeśli kobieta planuje ciążę:

- W czasie ciąży, toniczno-kloniczne napady padaczkowe matki i stany padaczkowe z niedotlenieniem mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.
- U kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży, leczenie walproinianem należy ponownie ocenić.
- Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie.
- Nie należy przerywać leczenia walproinianem bez ponownej oceny przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej korzyści i ryzyka związanych z tym leczeniem. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści, leczenie walproinianem w czasie ciąży jest kontynuowane, należy zastosować się do poniższych zaleceń:
- Należy stosować najniższą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwala to uniknąć wystąpienia wysokich stężeń walproinianu w osoczu.
- Suplementacja folianami przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej powszechnej dla wszystkich ciąż. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.
- Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad.

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z trombocytopenią, hipofibrynogenią i (lub) ze zmniejszeniem aktywności innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia czynników witaminy K indukowanego fenobarbitaliem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogeny w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, hiperkinezja, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Walproinian jest wydzielany do mleka matki w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne.

Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem Depakine Chrono, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Płodność

U kobiet stosujących walproinian zgłaszano brak miesiączki, zespół policystycznych jajników i podwyższony poziom testosteronu. Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn. Opisy przypadków wskazują, że zaburzenia płodności są przemijające po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ walproinianu na inne leki

Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny: Walproinian może wzmacniać działanie neuroleptyków, inhibitorów MAO, leków

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje

interakcji

przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin. W takiej sytuacji dawki leków powinny być modyfikowane w zależności od obrazu klinicznego.

Lit: Walproinian nie ma wpływu na stężenie litu w surowicy.

Fenobarbital: Walproinian zwiększa stężenie fenobarbitalu w osoczu z powodu hamowania metabolizmu w wątrobie, co powoduje sedację, zwłaszcza u dzieci. W związku z tym konieczne jest dokładne monitorowanie kliniczne pacjentów stosujących jednocześnie walproinian i fenobarbital przez pierwsze 15 dni leczenia. Jeśli wystąpią objawy sedacji, należy natychmiast zmniejszyć dawkę fenobarbitalu, a w razie konieczności oznaczyć jego stężenie w osoczu.

Prymidon: Walproinian stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu oraz nasilenie działań niepożądanych (sedacja). Zjawisko to ma tendencję do zanikania w czasie długotrwałego stosowania obydwu leków jednocześnie. Konieczna jest obserwacja objawów klinicznych i ewentualna korekta dawkowania prymidonu, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia skojarzonego.

Fenytoina: Pochodne kwasu walproinowego powodują zmniejszenie stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu. Ponadto walproinian zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, jest możliwe wystąpienie objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z wiązań z białkami i zmniejsza jej metabolizm w wątrobie). Zalecana jest obserwacja kliniczna. W przypadku oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

Karbamazepina: Zgłaszano toksyczne działanie podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i karbamazepiny, ponieważ walproinian może nasilać toksyczne działanie karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i dostosowanie dawek leku, jeżeli konieczne.

Lamotrygina: Walproinian sodu zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie. To działanie walproinianu sodu prowadzi do zwiększenia toksyczności lamotryginy. W związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki. Podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy i kwasu walproinowego zaleca się obserwację kliniczną pacjenta oraz dostosowanie dawki leków (zmniejszenie dawki lamotryginy).

Zydowudyna: Walproinian może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

Felbamat: Kwas walproinowy może zmniejszać średni czas eliminacji felbamatu do 16%.

Wpływ innych leków na walproinian

Leki przeciwpadaczkowe: Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w osoczu. W przypadku terapii skojarzonej, dawki powinny być dostosowane do stężenia leków w osoczu.

Felbamat: Jednoczesne stosowanie felbamatu i walproinianu zmniejsza średni czas eliminacji kwasu walproinowego od 22% do 50% i w konsekwencji zwiększa stężenie kwasu walproinowego we krwi. Zaleca się monitorowanie dawki walproinianu

Meflochina: Lek ten przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego i obniża próg drgawkowy. W czasie jednoczesnej terapii walproinianem i meflochiną może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczkowych. Jednoczesne stosowanie walproinianu z meflochiną jest przeciwwskazane.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi : W wypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i leków silnie wiążących się z białkami krwi (np. kwas acetylosalicylowy), może dochodzić do zwiększenia stężenia wolnego walproinianu w osoczu.

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K: Należy dokładne monitorować czas protrombinowy w razie jednoczesnego stosowania walproinianu i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna : W wypadku jednoczesnego stosowania z cymetydyną lub erytromycyną, stężenie kwasu walproinowego w osoczu może być zwiększone w wyniku hamowania metabolizmu w wątrobie.

Antybiotyki typu karbapenemu (panipenem, meropenem, imipenem): Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi poniżej stężenia terapeutycznego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni), czasami związane z występowaniem drgawek. W razie konieczności podania tych

<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p> <p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>antybiotyków należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi.</p> <p><i>Ryfampicyna</i> może zmniejszać stężenie kwasu walproinowego we krwi i prowadzić do braku skuteczności klinicznej walproinianu. W razie jednoczesnego stosowania walproinianu z ryfampicyną może być konieczne dostosowanie dawki walproinianu.</p> <p>Inne interakcje</p> <p>Występowanie encefalopatii i (lub) hyperamonemii było związane z jednoczesnym stosowaniem walproinianu i topiramatu. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii spowodowanej hyperamonemią.</p> <p><i>Kwetiapina</i>: Jednoczesne stosowanie walproinianu i kwetiapiny może zwiększyć ryzyko wystąpienia neutropenii / leukopenii. Walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p>	<p>Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w razie stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w wypadku jednoczesnego stosowania innych leków (np. benzodiazepin), które również mogą powodować senność.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.</p>
<p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p>Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie Dawkowanie i sposób podania</p>

Obecnie walproinian sodu jest objęty ryczałtem (MZ 23/12/2015).

1.6.2. Klobazam (Frisium)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 4 lutego 2015 r. (ChPL Frisium 2015).

Tabela 8. Opis ocenianej interwencji - klobazam (Frisium).

<p>Zagadnienia rejestrowane</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrasse 50, D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy.</p>
<p>Zagadnienia rejestrowane</p>	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:</p>	<p>R/1525</p>

<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 10 stycznia 1989 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 grudnia 2008 r.</p>
<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>4 lutego 2015 r.</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>Anksjolityki. Pochodne benzodiazepiny</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>N05BA09</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>Frisium 10, 10 mg tabletki. Jedna tabletki zawiera 10 mg klobazamu (<i>Clobasamum</i>).</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne Klobazam jest lekiem przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym należącym do grupy benzodiazepin.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne <i>Wchłanianie:</i> Po podaniu doustnym klobazam wchłaniany jest szybko i w dużym stopniu. Względna dostępność biologiczna klobazamu nie różni się znacząco po podaniu kapsułek, tabletek lub roztworu (w glikolu propylenowym). Maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}) osiągane jest w czasie od 30 minut do 4 godzin. Podawanie klobazamu w postaci tabletek z pokarmem lub rozkruszonych w musie jabłkowym spowalnia tempo wchłaniania o około 1 godzinę, lecz nie wpływa na całkowity stopień wchłaniania. Klobazam może być podawany niezależnie od posiłków. Jednoczesne picie alkoholu może zwiększyć o 50% dostępność biologiczną klobazamu.</p> <p><i>Dystrybucja:</i> Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg klobazamu występowały znaczne indywidualne wahania maksymalnego stężenia w osoczu od 222 do 709 ng/ml w czasie od 15 minut do 4 godzin po podaniu produktu leczniczego. Klobazam jest substancją lipofilową i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 102 l oraz jest ona niezależna od stężenia powyżej przedziału terapeutycznego. Klobazam wiąże się z białkami osocza w około 80-90%. Klobazam podawany dwa razy na dobę kumuluje się w ilości przewyższającej około 2 do 3-krotnie stan stacjonarny, podczas gdy aktywny metabolit N-demetyloklobazam (N-CLB) około 20-krotnie. Stężenia staniu stacjonarnego osiągane są w ciągu około 2 tygodni.</p> <p><i>Metabolizm:</i> Klobazam jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Klobazam metabolizowany jest głównie w procesie demetylacji wątrobowej do N-demetyloklobazamu (N-CLB), za pośrednictwem CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2C19. N-demetyloklobazam jest aktywnym metabolitem i głównym metabolitem krążącym w ludzkim osoczu. N-demetyloklobazam podlega dalszej biotransformacji w wątrobie do 4-hydroksy-N-demetyloklobazamu, głównie za pośrednictwem CYP2C19. Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 wykazują 5-krotnie wyższe stężenie N-demetyloklobazamu w osoczu w porównaniu do osób szybko metabolizujących. Klobazam jest słabym inhibitorem CYP2D6. Jednoczesne podawanie z dekstrometorfanem prowadziło do wzrostu o 90% AUC i o 59% w wartościach C_{max} dla dekstrometorfanu.</p> <p><i>Eliminacja:</i> Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, okresy półtrwania w fazie eliminacji klobazamu i N-demetyloklobazamu w osoczu oszacowano na odpowiednio 36 godzin oraz 79 godzin. Klobazam jest usuwany głównie poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalany przez nerki. W badaniu bilansu masy, około 80% podanej dawki zostało wykryte w moczu, a około 11% w kale. Mniej niż 1% niezmiennego klobazamu oraz mniej niż</p>

Wskazania

10% niezmienionego N-demetyloklobazamu jest wydalane przez nerki.

Szczególne grupy pacjentów

Klobazam przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka matki. Może osiągać terapeutyczne stężenia we krwi płodu oraz w mleku kobiecym.

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku po podaniu doustnym występuje tendencja do zmniejszenia klirensu, końcowy okres półtrwania jest wydłużony i wzrasta objętość dystrybucji. Może to prowadzić, w przypadku stosowania kilku następujących po sobie dawek, do zwiększonego, w porównaniu do młodszych pacjentów, nagromadzenia leku. Wydaje się, że wpływ wieku na klirens i nagromadzenie klobazamu odnosi się także do aktywnego metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z ciężką chorobą wątroby, wzrasta objętość dystrybucji klobazamu i końcowy okres półtrwania jest wydłużony.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stężenie klobazamu w osoczu jest zmniejszone, prawdopodobnie z powodu zaburzonej absorpcji leku, końcowy okres półtrwania jest w dużej mierze niezależny od czynności nerek.

Ostre i przewlekłe stany lękowe, szczególnie wyrażające się: wzmożonym lękiem, napięciem, wewnętrznym niepokojem, podnieceniem, rozdrażnieniem, zaburzeniami snu pochodzenia emocjonalnego, psychovegetatywnymi i psychosomatycznymi zaburzeniami (np. w obrębie układu krążenia lub układu pokarmowego).

W przypadkach zaburzeń psychovegetatywnych i psychosomatycznych należy wykluczyć przyczyny pochodzenia organicznego.

Przed podjęciem leczenia stanów lękowych połączonych z zaburzeniami nastroju należy najpierw ustalić, czy u pacjenta nie występują zaburzenia depresyjne wymagające dodatkowego lub odmiennego leczenia.

Produkt leczniczy można również stosować jako wspomagający (dodatkowy) w padaczce, w której dotychczasowe leczenie przeciwdrgawkowe nie dało zadowalających wyników.

Produkt leczniczy może być stosowany tylko na zlecenie lekarza.

Dawkowanie w leczeniu stanów lękowych:

Dorośli: zalecana dawka początkowa wynosi zwykle 20 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg. Nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki dobowej wynoszącej 30 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku: ze względu na możliwość nasilenia działania leku i zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych, wymagane jest zastosowanie małej dawki początkowej i następnie stopniowe zwiększanie dawki przy uważnej obserwacji pacjenta. Dobowa dawka podtrzymująca od 10 do 15 mg jest najczęściej wystarczająca. Po uzyskaniu poprawy, dawkę leku można zmniejszyć.

Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem. Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie powinien przekraczać 8-12 tygodni (włączając w to okres stopniowego zmniejszania dawki). Pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie, a następnie w regularnych odstępach, w celu ustalenia konieczności dalszego leczenia.

W szczególnych przypadkach może być konieczne dłuższe stosowanie niż maksymalny zalecany okres. Nie wolno przedłużać leczenia bez dokonania ponownej oceny stanu klinicznego pacjenta przez specjalistę. Zaleca się unikania przedłużonych okresów stosowania leku bez przerwy, ponieważ może to prowadzić do uzależnienia.

Jeżeli klobazam stosowany był przez dłuższy okres, nie należy nagle przerywać podawania produktu leczniczego. Zmniejszenie dawki powinno nastąpić stopniowo, pod kontrolą lekarza, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia.

Dawkowanie w leczeniu padaczki w skojarzeniu z jednym lub wieloma lekami przeciwdrgawkowymi

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Dorośli: zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki początkowej (od 5 do 15 mg na dobę) i, jeśli to konieczne, stopniowe jej zwiększanie do maksymalnej dawki dobowej ok. 80 mg.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze: zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 5 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosząca od 0,3 do 1 mg/kg mc. zwykle jest wystarczająca. U dzieci może występować zwiększona podatność na działania niepożądane, co wymaga stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą. Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez wnikliwej oceny konieczności stosowania tych leków.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania klobazamu u dzieci poniżej 6 roku życia w związku z brakiem odpowiedniej postaci zapewniającej bezpieczeństwo stosowania i właściwe dawkowanie.

Pacjenci w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona podatność na działania niepożądane, co wymaga zastosowania niskich dawek początkowych oraz stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą.

Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem.

Dawki do 30 mg mogą być również przyjmowane jednorazowo wieczorem.

Czas trwania leczenia: pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie, a następnie w regularnych odstępach czasu, w celu ustalenia potrzeby dalszego leczenia.

Przed całkowitym odstawieniem leku, również w przypadku braku działania terapeutycznego, dawkę należy stopniowo zmniejszać, ponieważ w czasie zbyt szybkiego zmniejszania dawki mogą pojawić się napady drgawkowe i inne objawy odstawienia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby: u tych pacjentów możliwe jest nasilenie działania leku oraz zwiększona podatność na wystąpienie działań niepożądanych, co wymaga zastosowania niskich dawek początkowych oraz stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą.

Sposób podawania

Tabletki można przyjmować w całości lub kruszone i zmieszane z muszem jabłkowym. Tabletki 10 mg można podzielić na równe dawki po 5 mg. Klobazam może być podawany niezależnie od posiłków.

Nie wolno stosować leku w przypadku:

- nadwrażliwości na klobazam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjentów z *myasthenia gravis* (ryzyko nasilenia osłabienia siły mięśniowej),
- pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ryzyko wywołania encefalopatii),
- kobiet karmiących piersią.

Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez starannej oceny konieczności stosowania tych leków. Nie wolno stosować leku Frisium 10 u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, z wyjątkiem szczególnych przypadków leczenia drgawek z bezwzględnyymi wskazaniami.

Alkohol: Podczas leczenia klobazamem zaleca się unikanie picia alkoholu (zwiększone ryzyko nadmiernego uspokojenia i innych działań niepożądanych).

Amnezja: Podczas stosowania benzodiazepin, nawet w przypadku zalecanej dawki, a szczególnie przy większych dawkach, może wystąpić amnezja następcza.

Uzależnienie: W przypadku nagłego przerwania podawania benzodiazepin może wystąpić zjawisko tzw. „odbicia” oraz zespół odstawienny.

Charakterystyczne dla zjawiska odbicia jest ponowne wystąpienie nasilonych objawów, które pierwotnie prowadziły do zastosowania leczenia produktem

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Frisium 10 (np. stany lękowe, napady drgawkowe). Mogą towarzyszyć temu takie reakcje jak nagłe zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu oraz niepokój. Stosowanie benzodiazepin, w tym Frisium 10, może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko zwiększa się wraz z wielkością dawki i długością okresu leczenia. Jednak ryzyko to jest obecne nawet, gdy pacjent przyjmuje codziennie klobazam przez okres zaledwie kilku tygodni i to nie tylko w bardzo dużych, ale także i terapeutycznych dawkach. Ryzyko to wzrasta u pacjentów ze skłonnościami do uzależnienia od alkoholu lub leków.

Należy rozważyć korzyści leczenia w stosunku do ryzyka rozwoju uzależnienia w przypadku długotrwałego stosowania leku. Jeśli rozwinię się uzależnienie fizyczne, nagłe zakończenie leczenia klobazamem może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia. Należą do nich bóle głowy, zaburzenia snu, częstsze występowanie marzeń sennych, nasilony lęk, stany napięcia, niepokój, dezorientacja i pobudzenie, utrata poczucia rzeczywistości, depersonalizacja, omamy, psychozy objawowe (np. delirium z odstawienia), drętwienie i mrowienie kończyn, bóle mięśni, drżenie, pocenie się, nudności, wymioty, wyostrozony słuch, nadwrażliwość na światło, dźwięk i kontakt fizyczny oraz napady drgawkowe.

Zespół odstawienia może także wystąpić po nagłej zmianie leczenia benzodiazepiną o długim czasie działania (np. Frisium 10) na benzodiazepinę o krótkim czasie działania. U pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju uzależnienia od klobazamu, tak jak od innych benzodiazepin.

Ciąża: Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania klobazamu u kobiet w ciąży. Zalecane jest unikanie stosowania klobazamu w okresie ciąży. Klobazam może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Należy zachować ostrożność w wypadku stosowania benzodiazepin u osób z zaburzeniami osobowości ze względu na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych.

Ciężkie reakcje skórne: Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano wstępowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej martwicy naskórka (TEN) podczas stosowania klobazamu zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła jednoczesnego stosowania innych leków, w tym leków przeciwpadaczkowych, które mogą wywołać ciężkie reakcje skórne. Wystąpienie SJS lub TEN może prowadzić do zgonu. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów SJS lub TEN, zwłaszcza w pierwszych 8 tygodniach leczenia. Stosowanie klobazamu należy natychmiast przerwać w razie podejrzenia SJS lub TEN. Jeśli wystąpią objawy sugerujące SJS lub TEN, lek ten nie powinien być już nigdy stosowany, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Depresja oddechowa: Klobazam może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego, szczególnie stosowany w dużych dawkach. Dlatego należy obserwować czynność układu oddechowego u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością oddechową. Niekiedy może być konieczne zmniejszenie dawki klobazamu. Klobazam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.

Oslabienie mięśni: Klobazam może powodować osłabienie mięśni. Dlatego u pacjentów z istniejącym w przeszłości osłabieniem mięśni, ataksją pochodzenia rdzeniowego lub mózdkowego konieczna jest specjalna obserwacja i jeśli konieczne, zmniejszenie dawki. Klobazam jest przeciwwskazany u pacjentów z *myasthenia gravis*.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby następuje nasilenie działania leku oraz zwiększona podatność na wystąpienie działań niepożądanych i może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W razie długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować czynność nerek i wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku: U osób w podeszłym wieku, ze względu na zwiększoną podatność na działania niepożądane, takie jak: senność, zawroty głowy, osłabienie mięśni, istnieje zwiększone ryzyko upadku, mogące skutkować poważnym urazem. Zaleca się zmniejszenie dawki.

Tolerancja w padaczkę: Podczas leczenia padaczki z użyciem benzodiazepin, w tym klobazamu, należy zachować szczególną ostrożność i zwrócić uwagę na możliwość zmniejszenia działania przeciwdrgawkowego (wystąpienie tolerancji) podczas leczenia.

Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 5: U pacjentów wolno metabolizujących leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, spodziewany jest wzrost stężenia aktywnego metabolitu N-demetyloklobazamu w porównaniu do pacjentów szybko metabolizujących. Może być konieczne dosto-

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

sowanie dawkowania klobazamu (np. uważne dostosowanie niskiej dawki początkowej).
Ze względu na zawartość laktozy, produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W badaniach na zwierzętach, nie stwierdzono wrodzonych wad rozwojowych u myszy, szczurów ani królików.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Odnotowano przypadki zaburzeń u płodów lub noworodków, ale matki stosowały jednocześnie leki przeciwpadaczkowe.

Klobazam przenika przez łożysko, nie stwierdzono jednak jego wpływu na organogenezę.

Należy unikać stosowania klobazamu w okresie ciąży. Klobazam można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Stosowanie klobazamu przed lub podczas porodu może spowodować wystąpienie u noworodka depresji oddechowej (w tym niewydolności oddechowej i bezdechu), która może być związana z innymi zaburzeniami, takimi jak objawy sedacji, hipotermia, osłabienie napięcia mięśni oraz trudności w karmieniu noworodków (objawy podmiotowe i przedmiotowe tzw. „zespołu wiotkiego dziecka”).

Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Frisium 10 lub innych beznodiazepin w późniejszym okresie ciąży może prowadzić u niemowlęcia do fizycznego uzależnienia i powodować ryzyko powstania zespołu odstawiennego w okresie poporodowym. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie noworodka w okresie poporodowym.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Frisium 10 nie należy stosować w okresie karmienia piersią, ponieważ substancja czynna (klobazam) przenika do mleka kobiecego

Leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy: Szczególnie gdy klobazam jest podawany w większych dawkach, może dojść do nasilenia jego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwłękowych, leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym, środków znieczulających, leków nasennych, opioidowych leków przeciwbólowych lub innych leków o działaniu sedatywnym. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania klobazamu u pacjentów, u których wystąpiło zatrucie wyżej wymienionymi lekami lub litem.

Leki przeciwdrgawkowe: W razie jednoczesnego stosowania klobazamu i leków przeciwdrgawkowych w leczeniu padaczki konieczne jest dostosowanie dawki produktu leczniczego Frisium 10 pod kontrolą lekarską (monitorowanie EEG), ponieważ mogą wystąpić interakcje z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi przez pacjenta.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i klobazamu może powodować niewielkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu. Stężenie fenytoiny w osoczu może się zwiększyć, gdy pacjenci są jednocześnie leczeni klobazamem. W takich przypadkach należy, w miarę możliwości, kontrolować stężenie jednocześnie stosowanego kwasu walproinowego lub fenytoiny w osoczu.

Karbamazepina i fenytoina mogą zwiększać metaboliczne przekształcenie klobazamu do czynnego metabolitu N-demetyloklobazamu.

Stiripentol poprzez hamowanie CYP3A4 i CYP2C19 zwiększa stężenie klobazamu i jego aktywnego metabolitu N-demetyloklobazamu w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia klobazamu we krwi przed rozpoczęciem leczenia stiripentolem, a następnie po osiągnięciu stężenia stanu stacjonarnego, tj. po około 2 tygodniach.

Alkohol: Jednoczesne picie alkoholu podczas stosowania klobazamu może spowodować zwiększenie jego biodostępności o 50% i w związku z tym prowadzić do nasilenia działania klobazamu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.</p> <p>Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania</p>	<p><i>Opioidowe leki przeciwbólowe:</i> W razie stosowania klobazamu jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, może dojść do nasilenia euforii, co może prowadzić do zwiększenia uzależnienia psychicznego.</p> <p><i>Leki zwiotczające mięśnie:</i> Klobazam może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie oraz podtlenku azotu.</p> <p><i>Leki hamujące izoenzym CYP2C19:</i> Silne i umiarkowane inhibitory CYP2C19 mogą powodować wzrost narażenia na N-demetyloklobazam (N-CLB), aktywny metabolit klobazamu. Dostosowanie dawkowania klobazamu może być konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi (np. flukonazol, fluwoksamina, tiklopidyna) lub umiarkowanymi (np. omeprazol) inhibitorami CYP2C19.</p> <p><i>Substraty CYP2D6:</i> Klobazam jest słabym inhibitorem CYP2D6. Konieczne może być dostosowanie dawki leków metabolizowanych przez CYP2D6 (np. dekstometorfan, pimozyd, paroksetyna, nebiwolol).</p> <p>Niektóre działania niepożądane (np. sedacja, niepamięć, osłabienie siły mięśniowej) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reakcji, i mieć przez to niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Brak specjalnych zaleceń.</p> <p>Brak szczególnych wymagań.</p>
--	---

Obecnie żadna postać klobazamu nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 23/12/2015).

1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania strypentolu w terapii zespołu Dravet

Poniżej przedstawiono zalecenia kliniczne dotyczące terapii chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), znalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron organizacji i stowarzyszeń medycznych. Ze względu na fakt, iż jest to choroba zaliczana do chorób rzadkich poszukiwano również zaleceń odnoszących się do terapii padaczki.

Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach:

- *Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (PTND) (PTND 2013),*
- *International League Against Epilepsy (ILAE) Commission of Pediatrics (ILAE 2015),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2015),*
- *French Community of Belgium (FCB) (Foulon 2011),*
- *Indian Academy of Pediatrics (IAP), Expert Committee on Pediatric Epilepsy (IAP 2009).*

Eksperti *Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (PTND)* zalecają stosowanie w terapii zespołu Dravet następujących leków przeciwpadaczkowych:

- I linia: monoterapia kwasem walproinowym lub klobazamem,
- II linia: politerapia kwasem walproinowym i klobazamem,
- III linia: politerapia kwasem walproinowym i klobazamem i strypentolem (*PTND 2013*).

Najnowsze wytyczne *International League Against Epilepsy (ILAE) Commission of Pediatrics* z 2015 r. podkreślają, że w przypadku chorych z zespołem Dravet korzystne jest wczesne podjęcie leczenia, a jedynym lekiem wymienianym jako skutecznie zmniejszający ilość napadów jest strypentol podawany wraz z klobazamem i walproinianem (jakość dowodów wysoka, poziom rekomendacji A). W przypadku pozostałych leków (topiramatu, zonisamidu, walproinianu, bromków) oraz stosowania diety ketogenowej eksperci zauważają, że być może są one efektywne (*possibly effective*) w tym zakresie (jakość dowodów niska, poziom rekomendacji C). Z kolei lamotrygina i karbamazepina uznane zostały za leki powodujące zaostrzenie napadów (jakość dowodów wysoka, poziom rekomendacji A) (*ILAE 2015*).

Eksperti *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* rekomendują stosowanie w I linii leczenia u dzieci walproinianu sodu lub topiramatu. Jeśli leczenie stosowane w tej linii leczenia było nieskuteczne lub nietolerowane przez pacjenta należy stosować klobazam lub strypentol jako leczenie wspomagające - rekomendacją tą objęte są dzieci, młodzież oraz dorośli chorzy. Ponadto podkre-

ślono, że nie należy stosować karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny oraz wigabatryny (NICE 2015).

Z kolei eksperci belgijskiego *French Community of Belgium* (FCB) rekomendują stosowanie postępowania stopniowego. Leczenie należy rozpoczynać od podawania walproinianu, a w dalszej kolejności można dodać topiramát. Jako trzeci stopień leczenia wytyczne rekomendują benzodiazepiny (klonazepam, klobazam, lorazepam), które mogą wykazywać krótkotrwałą skuteczność, natomiast w czwartym stopniu zalecają stosowanie terapii styrypentolem, walproinianem i klobazamem. Jako leczenie alternatywne, w przypadku napadów mioklonicznych i nieświadomości, wskazywany jest etosuksymid i lewetyracetam. Spośród leków, których nie należy stosować u chorych z zespołem Dravet wytyczne wymieniają: fenytoinę, lamotryginę, karbamazepinę i wigabatrynę (Foulon 2011).

Najstarsze z odnalezionych wytycznych, wydane w 2009 r. przez *Indian Academy of Pediatrics* (IAP), *Expert Committee on Pediatric Epilepsy* wskazują, iż klobazam może być stosowany jako leczenie czasowe lub ciągłe w postaci terapii dodanej (*add-on*) w różnych zespołach padaczkowych np. u chorych na zespół Dravet. Podobnie w przypadku topiramatu, eksperci wskazywali, że jego stosowanie w II linii leczenia jako terapia dodana może być korzystne m.in. u chorych na SMEI. W dalszej części wytycznych wskazano, iż walproinian, klobazam i topiramát uznawane są za leki wspomagające zapobieganie stanom padaczkowym (*status epilepticus*), natomiast karbamazepina i lamotrygina za leki wpływające na pogorszenie stanu pacjentów (IAP 2009).

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii zespołu Dravet.

Organizacja	Interwencje zalecane	Interwencje niezalecane
<i>Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych</i> (PTND) (PTND 2013)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie I rzutu: walproinian lub klobazam, leczenie II rzutu: walproinian + klobazam, leczenie III rzutu: walproinian + klobazam + styrypentol, 	-
<i>International League Against Epilepsy (ILAE) Commission of Pediatrics</i> (ILAE 2015)	<ul style="list-style-type: none"> styrypentol + klobazam + walproinian (effective), topiramát (<i>possibly effective</i>), zonisamidu (<i>possibly effective</i>), walproinian (<i>possibly effective</i>) bromki (<i>possibly effective</i>), dieta ketogenowa (<i>possibly effective</i>), 	<ul style="list-style-type: none"> karbamazepina (<i>exacerbate seizures</i>), lamotrygina (<i>exacerbate seizures</i>),
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) (NICE 2015)	<ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia: topiramát lub walproinian, II linia leczenia: styrypentol + klobazam + walproinian, 	<ul style="list-style-type: none"> karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina,

Organizacja	Interwencje zalecane	Interwencje niezalecane
<i>French Community of Belgium (FCB) (Foulon 2011)</i>	<ul style="list-style-type: none"> I stopień leczenia: walproinian, II stopień leczenia: topiramát, III stopień leczenia: benzodiazepiny (klonazepam, klobazam, lorazepam), IV stopień: styrypentol + klobazam + walproinian, alternatywnie: etosuksymid, lewetyracetam[^], 	<ul style="list-style-type: none"> pregabalina, wigabatryna, fenytoina, lamotrygina, karbamazepina, wigabatryna,
<i>Indian Academy of Pediatrics (IAP), Expert Committee on Pediatric Epilepsy (IAP 2009)</i>	<ul style="list-style-type: none"> klobazam, walproinian, topiramát (II linia leczenia), 	<ul style="list-style-type: none"> karbamazepina, lamotrygina,

[^] stosowane w leczeniu napadów mioklonicznych i okresów nieświadomości.

Data ostatniego wyszukiwania: 16 lutego 2016 r.

1.8. Rekomendacje agencji HTA

1.8.1. Rekomendacje AOTMIT

Produkt leczniczy Diacomit® nie był do tej pory poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

1.8.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Diacomit® w leczeniu pacjentów chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),*
- *Haute Autorité de Santé (HAS),*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC),*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące strypentolu odnaleziono na stronach HAS, SMC, AWMSG, CADTH i PTAC– wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących strypentolu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja		
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2007, 2014	+		
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2008			-
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2008			-

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja		
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2014	+		
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2013	+		

Francuska agencja **Haute Autorité de Santé (HAS)** w wydanym w 2007 r. stanowisku rekomenduje refundację produktu leczniczego Diacomit® w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem na poziomie 65%, w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w przebiegu zespołu Dravet, których nie można adekwatnie kontrolować terapią klobazamem i walproinianem sodu (*HAS 2007*). W wydanej w 2014 r. opinii Rada Przejrzystości tej Agencji podkreśla się znaczne korzyści z terapii styrypentolem, jednocześnie utrzymując refundację na poziomie 65% (*HAS 2014*).

Na stronach internetowych **Scottish Medicines Consortium (SMC)** odnaleziono informację, iż nie zaleca się stosowania styrypentolu w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem, gdyż wnioskodawca nie przedstawił formalnego oszacowania ekonomicznego (*SMC 2008*).

Podobnie w ocenie **All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)** produktu leczniczego Diacomit® nie należy stosować w ramach *NHS Wales* w leczeniu SMEI ze względu na fakt, iż przedstawione dowody ekonomiczne nie były wystarczające do określenia efektywności kosztowej tego leku (*AWMSG 2008*).

Eksperti **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** rekomendują stosowanie styrypentolu w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem jako leczenie wspomagające nawracających uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet), u których nie uzyskano właściwej kontroli napadów podczas terapii klobazamem i walproinianem, po spełnieniu następujących kryteriów:

- chory znajduje się pod opieką neurologa,
- cena leku zostanie obniżona do akceptowalnego progu efektywności kosztowej (*CADTH 2014*).

Z kolei na stronach internetowych nowozelandzkiej **Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)** zamieszczono informację, że styrypentol jest refundowany w ramach *Pharmaceutical Schedule* (sekcja H) od lipca 2013 r. (*PTAC 2013*). Terapia może zostać rozpoczęta u osób z potwierdzoną diagnozą zespołu Dravet i napadami nieadekwatnie kontrolowanymi za pomocą walproinianu sodu, klobazamu i ≥ 2 następującymi: topiramatem, lewetyracetamem, dietą ketogenową. Leczenie może być kontynuowane, jeśli stwierdza się korzyści z jego stosowania wyrażone jako redukcję częstości występowania napadów w stosunku do stanu wyjściowego (*PTAC 2015*).

Data ostatniego wyszukiwania: 16 lutego 2016 r.

1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Wytyczne HTA (AOT-MiT 04/01/2010), definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (rozdział 1.7.) w zespole Dravet podstawowe leczenie obejmuje zastosowanie walproinianu, a w przypadku nieskuteczności monoterapii skojarzenie tego leku z klobazamem. Oporność na leczenie klobazamem i walproinianem stanowi wskazanie do dołączenia strypentolu (Foulon 2011, ILAE 2015, NICE 2015). Taki przebieg leczenia i zalecenia odnośnie zastosowania strypentolu są wyraźnie przedstawione w polskich wytycznych (PTND 2013). [REDACTED]

W polskich warunkach, ze względu na ograniczenia w dostępności do strypentolu, pacjenci kontynuują dotychczasowe leczenie walproinianem i klobazamem lub mają dołączone inne, mniej skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Należy zaznaczyć, że wytyczne kliniczne, jako jedyne postępowanie w padaczce lekoopornej na walproinian i klobazam, wskazują dołączenie strypentolu. Niemniej ogólnie, wśród innych leków stosowanych w zespole Dravet wymieniają topiramát (Foulon 2011, IAP 2009, ILAE 2015, NICE 2015). [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z wytycznymi klinicznymi lek ten może być stosowany w terapii chorych z SMEI w leczeniu występujących w jej przebiegu napadów mioklonicznych i napadów nieświadomości (Foulon 2011). Założenia te potwierdzają również aktualne wyniki badań dotyczących udziałów poszczególnych terapii w leczeniu zespołu Dravet w Europie (w tym w Polsce), gdzie przede wszystkim stosuje się głównie pięć leków – walproinian, klobazam, topiramát, strypentol i lewetyracetam, głównie w skojarzeniu (Aras 2015).

Topiramát objęty jest ryczałtem w ramach wskazania padaczka oporna na leczenie, natomiast lewetyracetam w wskazaniu padaczka lub padaczka oporna na leczenie (MZ 23/12/2015). Na mocy Komunikatu Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych leki te mogą być objęte refundacją:

- we wskazaniu „padaczka” na każdym etapie leczenia każdego rodzaju padaczki,
- we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie” jako lek I lub II rzutu w leczeniu każdego rodzaju padaczki (MZ-PLA-4610-271(2)/ISU/14),

co umożliwi ich refundację w leczeniu chorych z zespołem Dravet, zaliczanym do padaczek lekoopornych.

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną analizę leków dodawanych do schematu walproinian i klobazam, wymienianych przez ekspertów klinicznych jako obecnie stosowane u polskich chorych, pod kątem spełnienia kryteriów wyboru komparatora na podstawie wytycznych HTA.

Tabela 11. Dobór komparatorów – ocena potencjalnych interwencji możliwych do skojarzenia z walproinianem i klobazamem, wybranych na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Lek dodawany do schematu walproinian + klobazam	Kryterium			Komparator
	technologia zalecana przez wytyczne kliniczne w terapii zespołu Dravet		finansowanie ze środków publicznych (wskazanie refundacyjne)	
topiramát	TAK (Foulon 2011, IAP 2009, NICE 2015)		TAK	TAK
lewetyracetam	TAK (Foulon 2011)		TAK	TAK
lamotrygina	NIEZALECANA (Foulon 2011, IAP 2009, ILAE 2015, NICE 2015)		TAK	NIE
fenobarbital	NIE		TAK	NIE
postępowanie dietetyczne (dieta ketogenna)	TAK* (ILAE 2015)		NIE ^{&}	NIE
sterydy	NIE		TAK	NIE
fenytoina	NIEZALECANA (Foulon 2011, NICE 2015)		TAK	NIE
karbamazepina	NIEZALECANA (Foulon 2011, IAP 2009, ILAE 2015, NICE 2015)		TAK	NIE

* terapia alternatywna, potencjalnie skuteczna (possibly effective);

[&] zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) (MZ 23/12/2015);

terapia wskazana przez jednego z czterech ekspertów;

Podsumowując, w analizach mających na celu ocenę styrypentolu jako terapii dodanej (*add-on*) do klobazamu i walproinianu w przypadku oporności na terapię dwulekową, za komparatory należy przyjąć kontynuację **walproinianu i klobazamu (z placebo w badaniach z zaślepieniem)** – uwzględniając ograniczenia w dostępności do optymalnego leczenia w polskich warunkach oraz możliwość przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT – lub dołączenie kolejnego leku: **topiramatu lub lewetyracetamu**, gdyż są to technologie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w opinii ekspertów stanowiące istniejącą praktykę kliniczną oraz są dostępne i refundowane dla polskich chorych.

1.10. Dobór punktów końcowych

Leczenie chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt polega na stosowaniu różnorodnych skojarzeń leków przeciwpadaczkowych w celu obniżenia częstości i nasilenia napadów padaczkowych. Styrypentol stosowany jest przede wszystkim w celu opanowania napadów toniczno-klonicznych. Dlatego uzasadnione jest przeprowadzenie oceny zmiany częstości i liczby napadów padaczkowych, a także zmiany czasu ich trwania po zastosowaniu terapii dodanej styrypentolem. Charakterystyczną cechą padaczek lekoopornych jest ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego (*status epilepticus*), stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia, ocenie podlegać będzie więc także odsetek chorych, u których w czasie leczenia odnotowano ten stan, jak również czas jego trwania. Niekontrolowane napady zwiększają ryzyko zgonu oraz znacząco obniżają jakość życia, przez co, jeżeli będzie to możliwe, należy ocenie poddać wpływ na przeżycie oraz jakość życia. Biorąc pod uwagę ten fakt, w analizie ekonomicznej zastosowano jako jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMIT 04/01/2010). W praktyce klinicznej sytuacją pożądaną jest całkowite wyeliminowanie występowania napadów. Z tego powodu jeden z punktów końcowych będzie stanowić ocena odsetka chorych wolnych od ataków padaczki oraz odsetka chorych z redukcją częstości napadów. Ponadto istotne jest przeprowadzenie oceny profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii – rodzaju i częstości występujących działań niepożądanych.

1.11. Zakres analiz

1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania styrypentolu w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMIT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMIT4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet), u których występują uogólnione napady toniczno-kliniczne odporne na leczenie klobazamem i walproinianem;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – styrypentol dodany do terapii walproinianem i klobazamem w schematach zalecanych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – kontynuacja leczenia walproinianem i klobazamem (z placebo w badaniach klinicznych z zaślepieniem); topiramatem lub lewetyracetamem w schematach zalecanych w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem (ze względu na charakter ocenianego schorzenia dopuszczono, przy braku wystarczających danych klinicznych, włączenie badań, gdzie stosowano topiramatem lub lewetyracetamem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu lekoopornych napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – zmiana liczby i czasu trwania napadów padaczkowych; odsetek chorych ze zmniejszeniem częstości napadów; odsetek chorych wolnych od napadów padaczki; odsetek chorych, u których odnotowano stan padaczkowy; czas trwania stanu padaczkowego; jakość życia, zgony, bezpieczeństwo.

Należy przy tym podkreślić, że zespół Dravet zaliczany jest do chorób sierocych (ORPHA 33069) (*Orphanet 2015a*), a styrypentol znajduje się na liści leków sierocych (*Orphanet 2015b*), co może ograniczać liczbę dostępnych danych klinicznych.

Wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.11.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Diacomit® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zespołu Dravet ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 04/01/2010*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Diacomit®, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, gdyż pacjenci, ponoszą istotną część kosztów leczenia.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania styrypentolu w leczeniu zespołu Dravet oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 04/01/2010).

1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

refundacji preparatu Diacomit® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia styrypentolem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Diacomit® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Diacomit®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zespołu Dravet w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Należy również uwzględnić fakt, iż obecnie część chorych otrzymuje leczenie styrypentolem, finansowanym przez płatnika na drodze importu docelowego.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- Akiyama 2010** Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010, 51(6): 1043-1052.
- AOTM 15/2013** Protokół nr 15/2013 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 maja 2013 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Aras 2015** Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015; 44:104-109.
- AWMSG 2008** All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Stiripentol (Diacomit®) – October 2008
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/288>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Bayat 2015** Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia.* 2015 Apr;56(4):e36-9.
- Brunklaus 2011** Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011; 52(8): 1476-1482.
- Brunklaus 2012** Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012 Aug;135(Pt 8):2329-2336.
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Stiripentol. Notice of Final Recommendation — October 16, 2014
Dostępne online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0360_Diacomit_October_20_2014.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Caraballo 2005** Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2005; 46(9): 1539-1544.
- Caraballo 2011** Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2011; 52(2): 79-82.
- Carvill 2014** Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Møller RS, Hjalgrim H, Cook J, Geraghty E, O'Roak BJ, Petrou S, Clarke A, Gill D, Sadleir LG, Muhle H, von Spiczak S, Nikanorova M, Hodgson BL, Gazina EV, Suls A, Shendure J, Dibbens LM, De Jonghe P, Helbig I, Berkovic SF, Scheffer IE, Mefford HC. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82(14):1245-1253.
- Ceulemans 2011** Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(2):19-23.
- Chiron 2011** Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 (2): 72-75.
- Chiron 2011a** Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.*

2011;53(2):16-18.

- ChPL Depakine Chrono 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- ChPL Diacomit 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit®. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000664/human_med_000742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- ChPL Frisium 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Frisium. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- ChPL Toramat 2014** Charakterystyka produktu leczniczego Toramat. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- ChPL Vetira 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Dalic 2015** Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, Scheffer I. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(2): 200-202.
- Dravet 2011** Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52(2): 3-9.
- Dressler 2015** Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res.* 2015; 109: 81-89.
- Foulon 2011** Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, de Tourtchaninoff M, Dubru JM, Ghariani S, Grisar T, Legros B, Lienard F, Ossemann M, Tugendhaft P, van Bogaert P, van Rijckevorsel K, Verheulpen D, Vrielynck P; Working group of francophone reference centres for refractory epilepsy. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(3):175-82.
- Genton 2011** Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia.* 2011; 52(2): 44-49.
- Guerrini 1998** Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1998; 39(5): 508-12.
- Harkin 2007** Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, Sadleir LG, Andermann E, Gill D, Farrell K, Connolly M, Stanley T, Harbord M, Andermann F, Wang J, Batish SD, Jones JG, Seltzer WK, Gardner A; Infantile Epileptic Encephalopathy Referral Consortium, Sutherland G, Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130(3): 843-852.
- HAS 2007** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 6 June 2007
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/diacomit_ct_4347.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.

- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence Avis 11 juin 2014
Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12247_DIACOMIT_PIS_INS_AVIS2_CT12247.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Hattori 2008** Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, Ohtsuka Y, Ohmori I. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*. 2008 ; 49(4): 626-633.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hurst 1990** Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397–400.
- IAP 2009** Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Collaborators: Rajyadhaksha S, Kalra V, Potharaju NR, Singhi P, Shah KN, Yardi N, Murthy JM, Desai M, Ursekar M, Hegde A, Kumaresan G, Aneja S, Udani V, Mani J, Naik N, Gupta R, Passi GR, Chattopadhyay A, Nathan J, Sankhe M, Udani S. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. *Indian Pediatr*. 2009; 46(8):681-698.
- ILAE 2009** Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Helen Cross J, Dahlin MG, Donner EJ, Klepper J, Jehle RS, Kim HD, Christiana Liu YM, Nation J, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Wirrell EC, Wheless JW, Veggiotti P, Vining EP; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009; 50(2): 304-317.
- ILAE 2015** Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015; 56(8): 1185-1197.
- Kang 2005** Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005; 46(2): 272-279.
- Korff 2007** Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol*. 2007; 22(2): 185-194.
- Laux 2013** Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J Child Neurol*. 2013 ; 28(8): 1041-1044.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/03/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia. Dz.U. 2012 poz. 349
- MZ 23/12/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86)

- MZ 2015** Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Korespondencja dotycząca importu docelowego produktu leczniczego Diacomit, Stiripentol. Pismo znak PLD.46434.5061.2015.Ał. Warszawa, 13.11.2015.
- MZ-PLA-4610-271(2)/ISU/14** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych z dnia 2 grudnia 2014 r.. Dostępne online pod adresem: [http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/komunikat%20MZ-leki-padaczka\(1\).pdf](http://www.nfz-krakow.pl/UserFiles/komunikat%20MZ-leki-padaczka(1).pdf)
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- NFZ 2015** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zintegrowany Informator Pacjenta. Import docelowy leków. Dostępne online pod adresem: <https://zip.nfz.gov.pl/ap-portal/user/menu/open@info?view=069>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: January 2015
Dostępne online pod adresem: guidance.nice.org.uk/cg137
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Nolan 2006** Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR. Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(9): 761-5.
- Orphanet 2014** Orphanet. Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt.
Dostępne online pod adresem:
https://www.orpha.net/data/patho/PL/EmergencyGuidelines_Zesp01DravetPLPro.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Orphanet 2015** Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - July 2015 - Number 2.
Dostępne online pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decree_prevalence_or_cases.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Orphanet 2015a** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. May 2015.
Dostępne online pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Orphanet 2015b** Orphanet Report Series. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. October 2015.
Dostępne online pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Portilla 2014** Portilla LMA, Spanish and European Dravet syndrome population estimates. Dravet Syndrome Foundation Spain. July 2014.
- PTAC 2013** Pharmaceutical Management Agency. Decision to fund unapproved medicines for various conditions. 7 March 2013
Dostępne online pod adresem: <http://www.pharmac.health.nz/assets/notification-2013-03-07-funding-unapproved-medicines.pdf>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.

- PTAC 2015** Pharmaceutical Management Agency. Online Hospital Medicines List. Stiripetol. Dostępne online pod adresem: <http://www.pharmac.govt.nz/patients/PharmaceuticalSchedule/Schedule?osq=stiripentol>
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- PTND 2013** Steinborn B. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. BiFolium, 2013
- Rosander 2015** Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015; 57(7): 628–633.
- Sakauchi 2011** Sakouchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011, 52(6):1144-1149.
- Scheffer 2012** Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16(1): S5-8.
- Skłuzacek 2011** Skłuzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: The IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*. 2011, 52(2):95-101.
- SMC 2008** Scottish Medicines Consortium. Stiripentol, 250mg hard capsules and 250mg powder for oral suspension in sachet and 500mg hard capsules and 500mg powder for oral suspension in sachet (Diacomit) No. (524/08). 05 December 2008.
Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/stiripentol__DIACOMIT__FINAL_DEC_08_for_w_bsite.pdf
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Striano 2007** Striano P, Coppola G, Pezella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250–4.
- Szczepanik 2009** Szczepanik E, Terczyńska I, Hoffman-Zacharska D. Spektrum Zespołów padaczkowych i padaczek uogólnionych z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) zależnych od mutacji w genie SCN1A. *Neurologia dziecięca* 2009; 18 (36): 41-46.
- Terczyńska 2014** Terczyńska I, Szczepanik E, Duszyk K, Górka P, Tataj R, Hoffman-Zacharska D. Genetic epilepsies with febrile seizures plus: clinical spectrum of Polish patients with SCN1A mutation - preliminary report. *Dev Period Med*. 2014; 18(4):426-431.
- Thanh 2002** Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). *Archives de Pédiatrie* 2002; 9(11): 1120–1127.
- Trinka 2015** Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- van Dam 2013** van Dam V, Korff CM. Dravet syndrome: an update. *Swiss Archives Of Neurology And Psychiatry* 2013; 164(5): 153–157.
- Wu 2015** Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, Kuzniewicz MW. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1310-5.

Yakoub 1992

Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev.* 1992; 14(5): 299-303.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Badanie ankietowe

[Redacted text block containing survey data]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

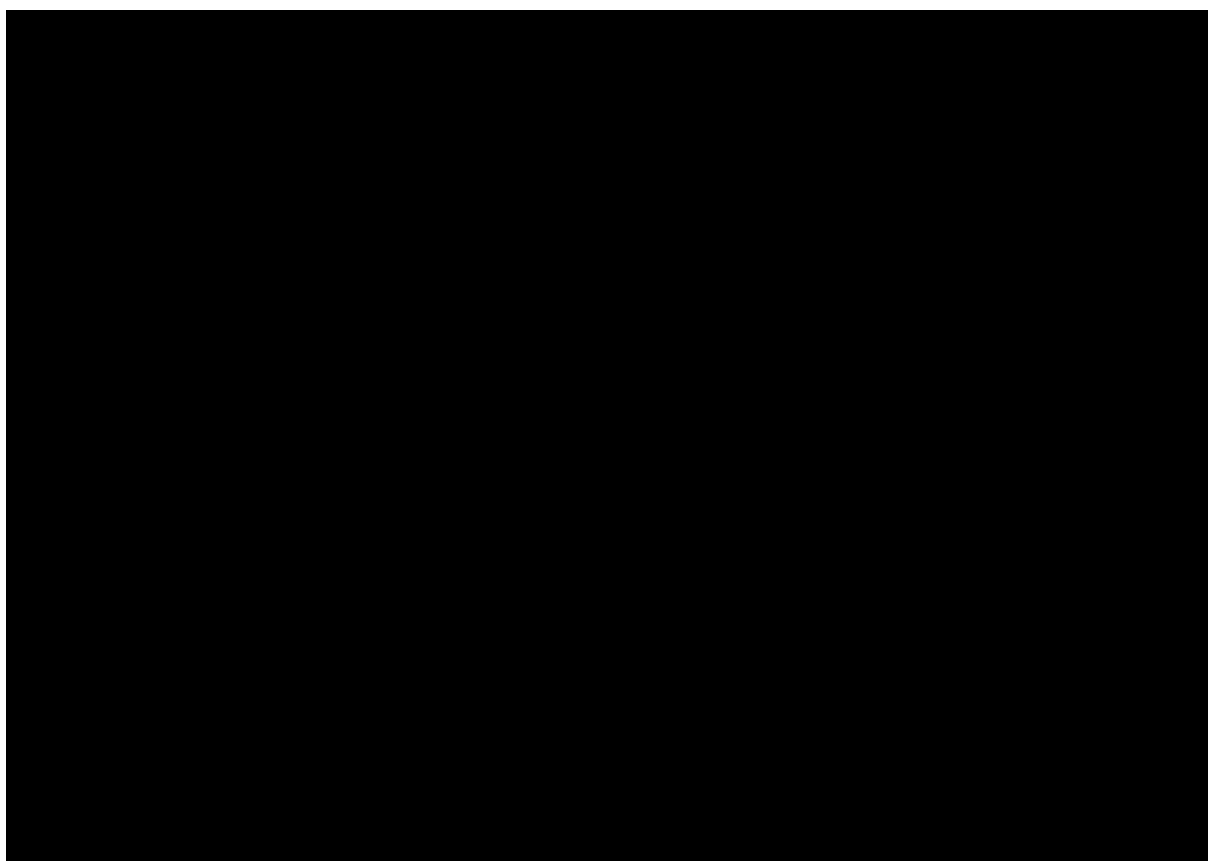
[Redacted text block]

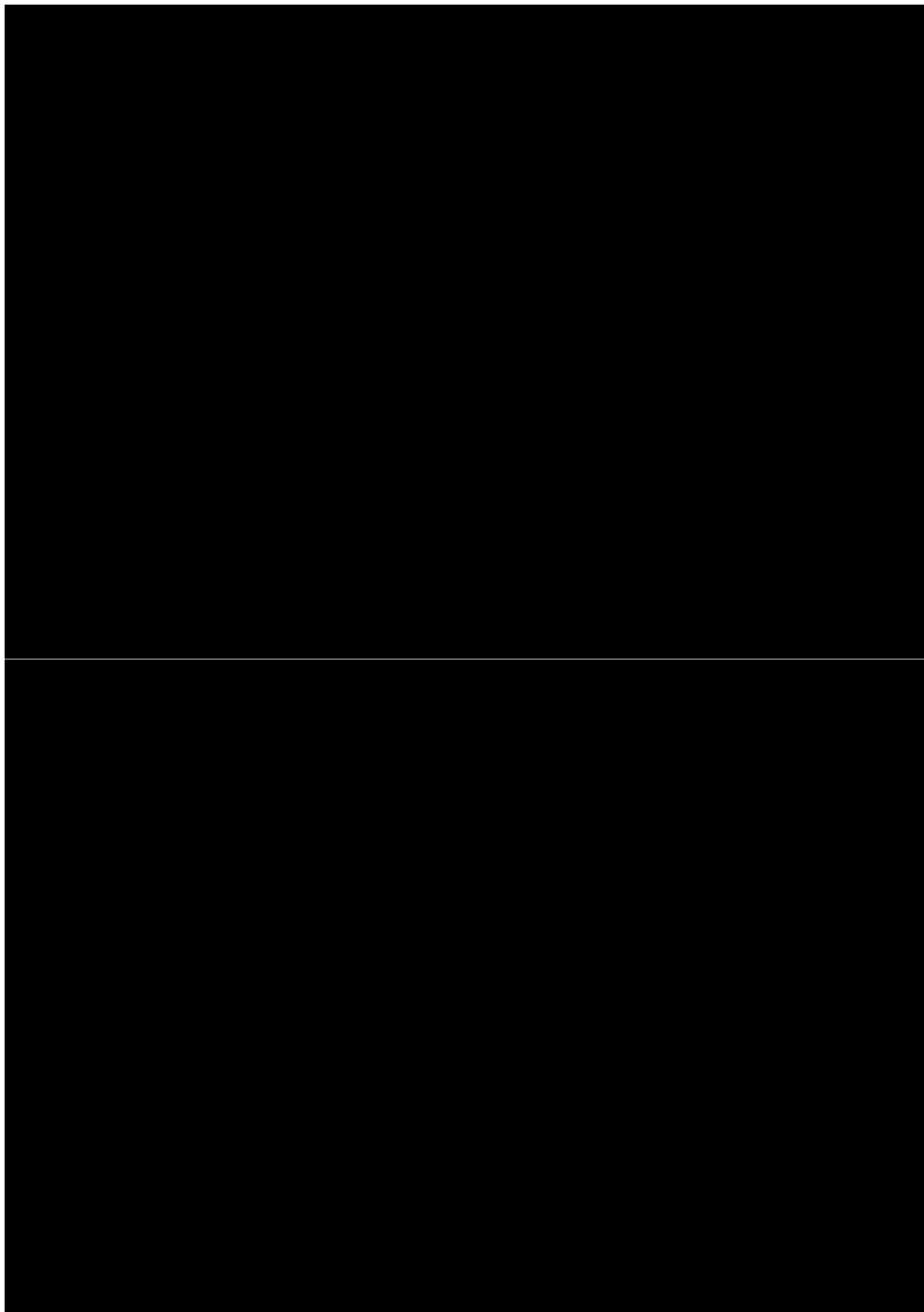
[Redacted text block]

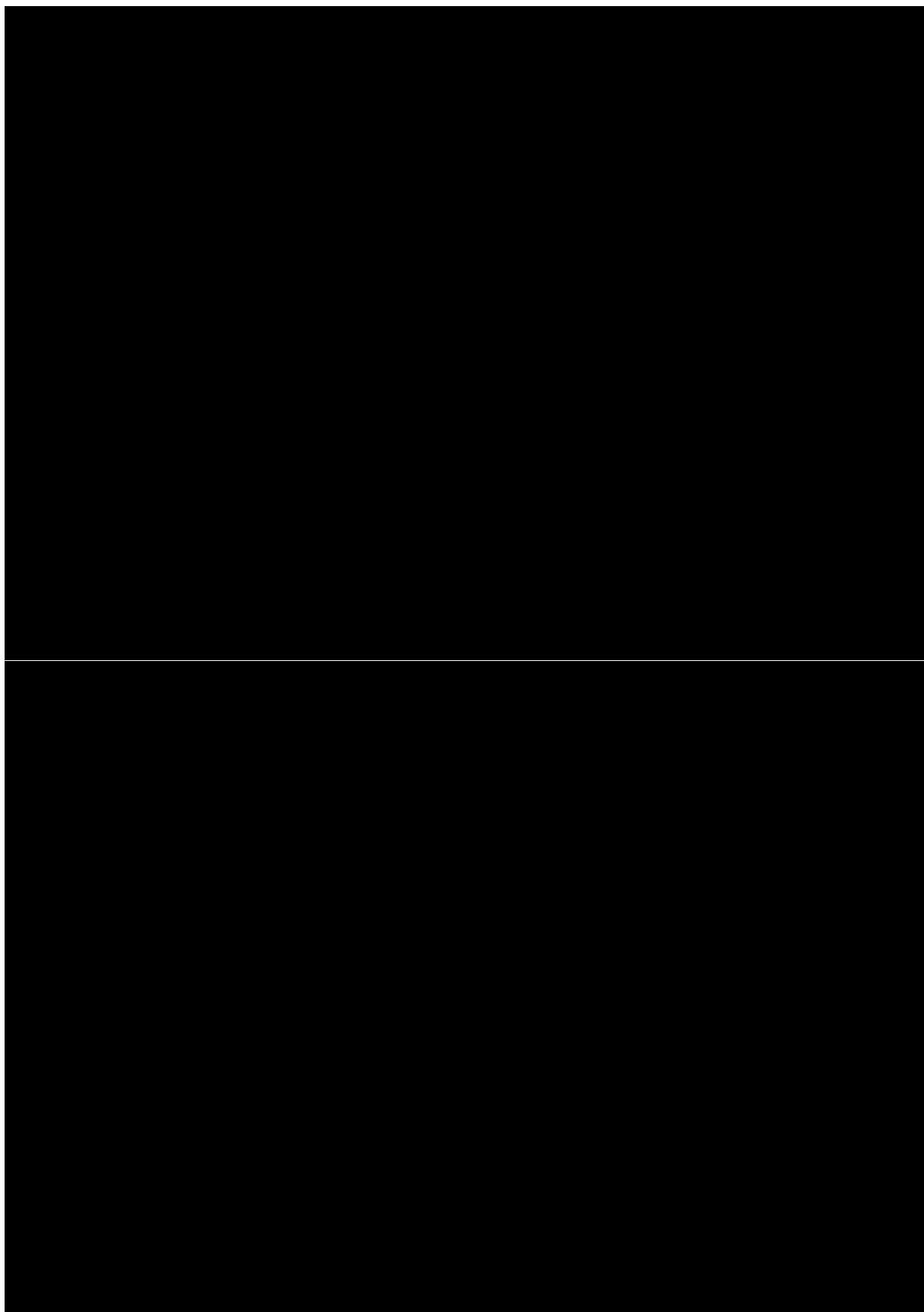
[Redacted text block]

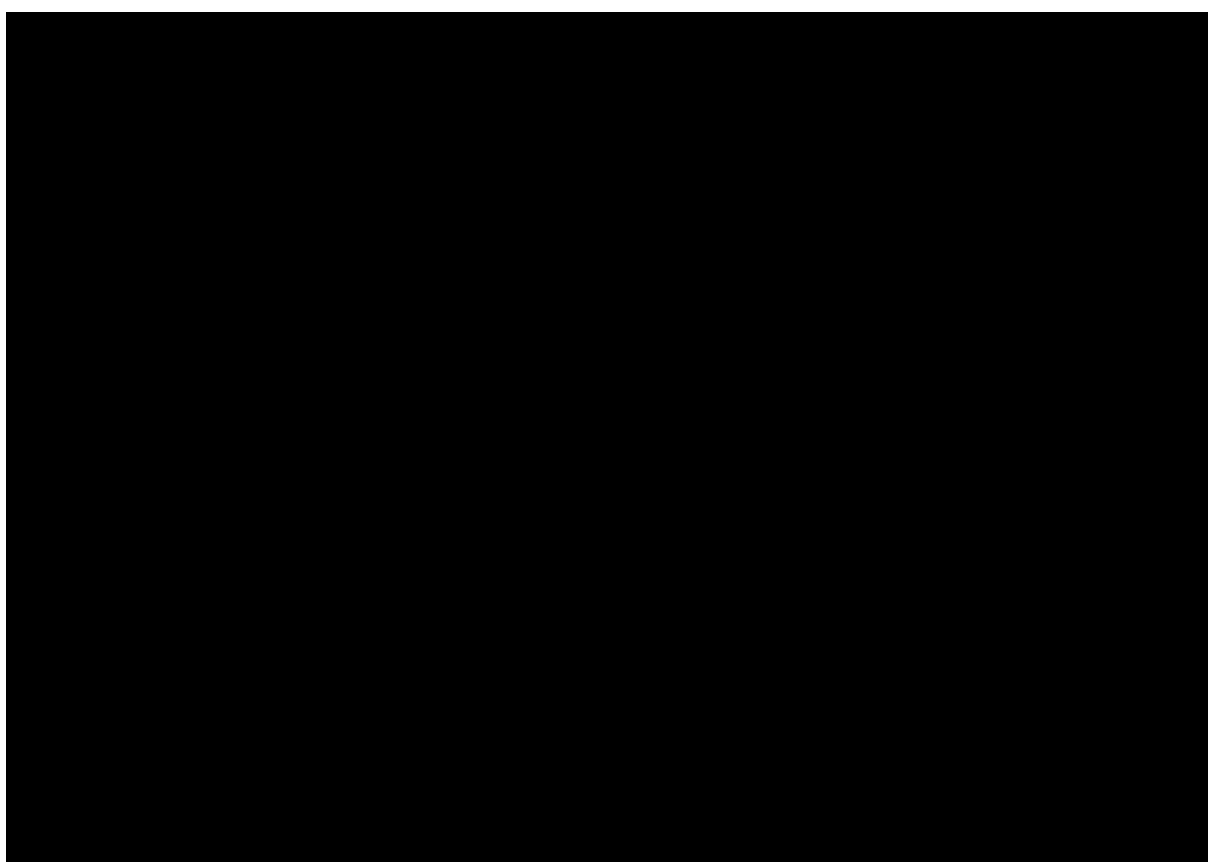
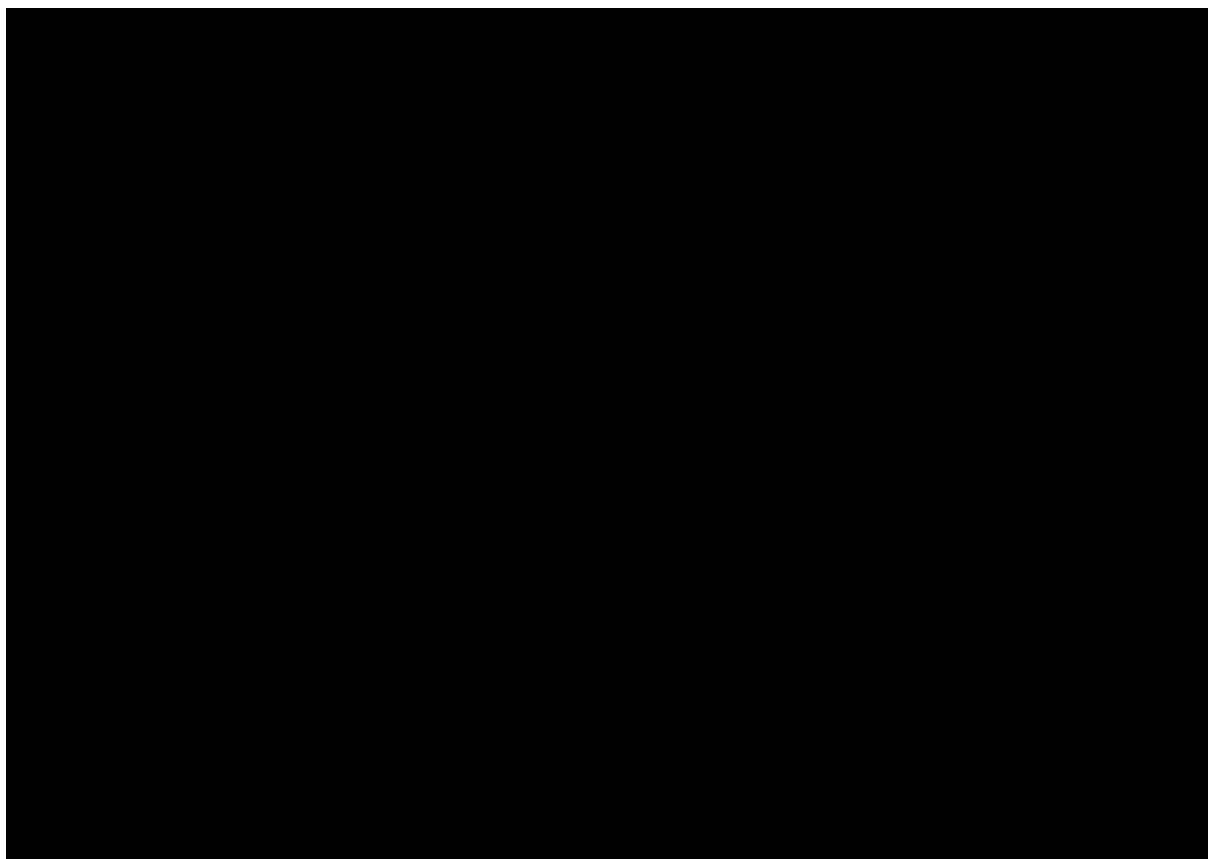
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]









3.2. Import docelowy produktu leczniczego Diacomit® (MZ 2015)



Ministerstwo Zdrowia
Departament Polityki Lekowej
i Farmacji

PLD.46434.5061.2015.AŁ

Warszawa, 13. 11. 2015

Pan

Dr n. med. Marcin Kaczor

Aestimo s.c. M. Kaczor, R. Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31 – 062 Kraków

Szanowny Panie Doktorze,

W odpowiedzi na pismo, które wpłynęło do Ministerstwa Zdrowia w dniu 15 października 2015 r., Departament Polityki Lekowej i Farmacji przekazuje w załączeniu dane dotyczące produktu leczniczego Diacomit, *Stiripentol*, sprowadzanego z zagranicy w trybie procedury tzw. importu docelowego. Jednocześnie, Departament uprzejmie informuje, iż nie jest możliwym przedstawienie danych z dokładnością wskazaną w piśmie z dnia 15 października 2015 r. tj. z wyszczególnieniem konkretnych kodów EAN oraz ilości produktu leczniczego w opakowaniu. Decyzje Ministra Zdrowia wydawane są zgodnie z treścią wypełnionego zapotrzebowania, w którym najczęściej lekarz prowadzący wpisuje ogólną ilość wnioskowanego leku bez uwzględnienia wielkości opakowań. W związku z powyższym, przy przeliczaniu danych umownie przyjęto opakowania po 60 kapsulek/saszetek.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości proszę o kontakt pod numerem (22) 63-49-551.

Z poważaniem,
DYREKTOR
Departamentu Polityki Lekowej
i Farmacji
Artur Falek

Załączniki:

1. Tabela 1. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit, *Stiripentol*.
2. Tabela 2. Dane dotyczące odmów wydanych w zakresie refundacji produktu leczniczego Diacomit, *Stiripentol*.

Ministerstwo Zdrowia
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Telefon: (22) 634 98 00
e-mail: kancelaria@mz.gov.pl
www.mz.gov.pl

Tabela 1. Dane dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit, Stiripentol.

Rok	Produkt leczniczy	Postać	Dawka	Ilość pacjentów	Ilość opakowań a 60 szt	Ilość zgód	Szacunkowe minimalne koszty refundacji netto	Szacunkowe maksymalne koszty refundacji netto
2012	Diacomit	Kapsułki	250 mg	11	85	23	76 522,50	85 329,00
	Diacomit	Saszetki	500 mg	17	155	39	282 410,00	318 060,00
2013	Diacomit	Saszetki	250 mg	14	64	21	57 101,00	63 672,40
	Diacomit	Saszetki	500 mg	16	108	30	196 776,00	221 616,00
	Diacomit	Kapsułki	250 mg	16	180	39	160 652,50	179 141,00
	Diacomit	Saszetki	500 mg	15	163	41	296 986,00	334 476,00
2014	Diacomit	Saszetki	250 mg	18	225	49	201 375,00	224 550,00
	Diacomit	Saszetki	500 mg	12	112	30	204 647,00	230 480,60
	Diacomit	Kapsułki	250 mg	18	270	55	241 202,50	268 961,00
	Diacomit	Saszetki	500 mg	18	257	57	468 254,00	527 364,00
	Diacomit	Saszetki	250 mg	18	259	55	231 805,00	258 482,00
2015	Diacomit	Kapsułki	500 mg	9	94	30	171 268,00	192 888,00
	Diacomit	Saszetki	250 mg	15	179	41	160 348,20	178 801,68
	Diacomit	Saszetki	500 mg	18	191	45	348 913,00	392 958,00
	Diacomit	Saszetki	250 mg	16	224	45	200 480,00	223 552,00
			500 mg	9	91	26	165 802,00	186 732,00

Średnia minimalna cena za opakowanie á 60 kapsulek/saszetek á 250 mg : 895,00 PLN netto

Średnia maksymalna cena za opakowanie á 60 kapsulek/saszetek á 250 mg : 998,00 PLN netto

Średnia minimalna cena za opakowanie á 60 kapsulek/saszetek á 500 mg : 1822,00 PLN netto

Średnia maksymalna cena za opakowanie á 60 kapsulek/saszetek á 500 mg : 2052,00 PLN netto

Ogółem liczba pacjentów, dla których wydano zgodę na refundację w latach 2012-2015 wynosi: 69

Liczba pacjentów, którzy nie kontynuują terapii: 19

Liczba pacjentów, którzy kontynuują terapię: 50

*Ceny oszacowane na podstawie zestawień cen produktów leczniczych wprowadzanych z zagranicy, przesyłanych przez hurtownie farmaceutyczne

Tabela 2. Dane dotyczące odmów wydanych w zakresie refundacji produktu leczniczego Diacomit, *Stiripentol*.

Rok	Produkt leczniczy	Postać	Dawka	Ilość pacjentów	Ilość opakowań à 60 szt.	Ilość decyzji odmownych
2014	Diacomit	Kapsułki	250 mg	3	13	3
		Saszetki	500 mg	1	6	1
2015	Diacomit	Saszetki	250 mg	11	62	14
			500 mg	1	4	1
	Diacomit	Kapsułki	250 mg	1	5	1
			500 mg	2	16	2
Diacomit	Saszetki	250 mg	9	55	13	
		500 mg	-	-	-	

Ogółem liczba pacjentów, którym odmówiono refundacji wynosi: 21

Podsumowując:

Aktualna populacja przyjmująca produkt leczniczy Diacomit, *Stiripentol*, sprowadzany w ramach procedury importu docelowego, obejmuje 71 pacjentów.

3.3. Opis komparatora – Toramat (topiramat)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 14 marca 2014 r. (*ChPL Toramat 2014*).

Tabela 24. Opis komparatora - Toramat (topiramat)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Pozwolenie MZ nr: 14935
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	29.10.2008r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	05.03.2014r.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki przeciwpadaczkowe; lek przeciwmigrenowy.	
Kod ATC	N03AX11	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Toramat, 25 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 25 mg topiramatu (<i>Topiramatum</i>). Toramat, 50 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg topiramatu (<i>Topiramatum</i>). Toramat, 100 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg topiramatu (<i>Topiramatum</i>). Toramat, 200 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg topiramatu (<i>Topiramatum</i>). 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p> <p>Topiramat jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania topiramatu przeciw padaczce i w profilaktyce migreny. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu. Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób czasowo zależny, co wskazuje na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość, z jaką kwas γ-aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory GABAA i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlor-</p>	

kowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramát nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramát od barbituranów, które modulują receptory GABAA.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramátu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramát może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABAA. Topiramát antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwasu kainowy/ kwas α -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-Dasparagianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramátu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μ M do 200 μ M, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μ M do 10 μ M. Ponadto topiramát jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabszym niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramátu.

W badaniach na zwierzętach topiramát wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramát tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora GABAA.

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowanie topiramátu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykończaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramátu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramát u ludzi.

Małe napady padaczkowe (ang. *absence seizures*)

Wyniki dwóch badań (CAPSS-326 i TOPMAT-ABS-001) dotyczących małych napadów padaczki, wykazały, że stosowanie topiramátu nie zmniejsza częstości występowania tej postaci padaczki.

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne topiramátu w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazują jego długi okres półtrwania, liniową farmakokinetykę, wydalanie głównie przez nerki, brak znaczącego wiązania z białkami osocza i brak klinicznie aktywnych metabolitów. Topiramát nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących. Topiramát może być stosowany niezależnie od posiłków i rodzaju pokarmu. Nie jest wymagane rutynowe monitorowanie stężenia topiramátu w osoczu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności między stężeniem topiramátu w osoczu, a skutecznością terapeutyczną i częstością działań niepożądanych.

Wchłanianie

Topiramát jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramátu zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 1,5 μ g/ml i występowało w ciągu 2 do 3 godzin (T_{max}). Odzysk substancji radioaktywnej z moczu wskazuje, że średni stopień wchłaniania dawki 100 mg topiramátu znakowanego I4C wyniósł co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramátu.

Dystrybucja

Ogólnie, 13–17% topiramátu wiąże się z białkami osocza. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramátu na i (lub) w erytrocytach, które są wysycane, jeżeli *in vitro* stężenie topiramátu w osoczu było większe niż 4 μ g/ml. Objętość dystrybucji zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia względna objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 0,55 l/kg po podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 mg do 1200 mg. Objętość dystrybucji zależy od płci, u kobiet objętość dystrybucji jest o około 50% mniejsza niż u mężczyzn. Jest to związane z większą procentową zawartością

tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet i nie ma następstw klinicznych.

Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramatu był umiarkowanie metabolizowany (około 20%). Metabolizm topiramatu może zwiększyć się nawet o 50% u pacjentów stosujących jednocześnie terapię przeciwpadaczkową znanymi induktorami enzymów metabolizujących lek. Z osocza, moczu i kału wyizolowano i zidentyfikowano sześć metabolitów topiramatu powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Każdy metabolit występował w ilości mniejszej niż 3% całkowitej aktywności promieniotwórczej wydzielanej po podaniu topiramatu znakowanego ¹⁴C. Przebadano dwa metabolity o strukturze bardzo podobnej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie lub nie wykazują działania przeciwpadaczkowego.

Wydalenie

U ludzi topiramatu i jego metabolity wydane są głównie przez nerki (co najmniej 81% dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego ¹⁴C było wydane w moczu w postaci niezmiennionej w okresie 4 dni. Po stosowaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę klirens nerkowy wynosił odpowiednio 18 ml/min i 17 ml/min. Istnieją dowody na kanalikową reabsorpcję topiramatu. Dane te potwierdzono w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu.

Ogólnie, po podaniu doustnym u ludzi, klirens osoczowy wynosi ok. 20 do 30 ml/min. Topiramatu charakteryzuje się niską zmiennością międzyosobniczą pod względem stężenia w osoczu, w związku z czym jego właściwości farmakokinetyczne są przewidywalne. Farmakokinetyka topiramatu jest liniowa, ze stałym klirensem osoczowym oraz polem powierzchni pod krzywą rosnącą w sposób zależny od dawki w zakresie pojedynczej dawki doustnej w wysokości 100 mg do 400 mg u zdrowych ochotników. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek mogą potrzebować 4 do 8 dni, aby osiągnąć stan stacjonarny stężeń w osoczu. Średnia wartość C_{max} po podaniu wielokrotnym dawki doustnej dwa razy dziennie w wysokości 100 mg u zdrowych ochotników wyniosła 6,76 µg/ml. Powielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę dawek 50 mg i 100 mg topiramatu, średni okres półtrwania w osoczu wynosił około 21 godzin.

Po wielokrotnym stosowaniu topiramatu w dawkach od 100 mg do 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną stwierdzono zależne od dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu jest wolniejszy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny ≤ 70 ml/min). W rezultacie, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu określonej dawki topiramatu jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym może być większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dodatkowo, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte później dla każdej dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się zastosowanie połowy zwykle zalecanej dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramatu jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy. Przedłużona hemodializa może powodować obniżenie stężeń topiramatu poniżej wartości koniecznych do utrzymania działania przeciwpadaczkowego. Aby uniknąć gwałtownego obniżenia stężenia topiramatu we krwi podczas hemodializy, może być konieczne zastosowanie dodatkowej dawki topiramatu. Podczas dostosowywania dawki należy wziąć pod uwagę: 1) czas trwania dializy, 2) wskaźnik oczyszczania użytego sprzętu do dializy, oraz 3) skuteczność klirensu osoczowego pacjenta poddanego dializie.

Klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony o 26% u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując topiramatu u pacjentów z zaburzeniami wątroby,

Klirens osoczowy topiramatu nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci (farmakokinetyka u dzieci w wieku do 12 lat):

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, tak jak u osób dorosłych w leczeniu uzupełniającym, jest liniowa; klirens jest niezależny od dawki, natomiast stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji

Wskazania

krótszy. Dlatego też stężenia topiramatu w osoczu po tej samej dawce w mg/kg mc. mogą być niższe u dzieci niż u osób dorosłych. Tak jak u osób dorosłych, leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy wątrobowe zmniejszają stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym.

Monoterapia, częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez, oraz pierwotnie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Leczenie uzupełniające u dzieci w wieku 2 lat lub powyżej, młodzieży i osób dorosłych, z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez, albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi, oraz leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

Topiramate jest wskazany w zapobieganiu bólowi migrenowemu u dorosłych, po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramate nie jest wskazany w leczeniu ostrego bólu głowy.

Zalecenia ogólne

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki, a następnie należy ją stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawka oraz jej zwiększanie powinno być ustalone do odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Tabletek Toramat nie należy dzielić i należy je połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody.

Produkt Toramat może być podawany niezależnie od posiłków.

Monitorowanie stężeń topiramatu w osoczu nie jest konieczne w celu optymalizacji leczenia produktem Toramat. W rzadkich przypadkach dodanie topiramatu jako leczenie uzupełniające doleczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny w celu uzyskania optymalnej skuteczności leczenia. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny jako leczenie uzupełniające do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

U pacjentów z napadami padaczki lub bez w wywiadzie leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramate, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia lub zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu, o 50 mg do 100 mg u osób dorosłych z padaczką i o 25 mg do 50 mg u osób dorosłych przyjmujących topiramate w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramate odstawiano stopniowo w ciągu 2 do 8 tygodni.

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne:

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w celu zmiany leczenia na monoterapię topiramatem, należy uwzględnić jaki to może mieć wpływ na kontrolę napadów padaczki. Zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jedną trzecią w odstępach dwutygodniowych, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają natychmiastowego zakończenia podawania jednocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego.

Po zakończeniu stosowania leków indukujących enzymy, stężenia topiramatu w mogą wzrosnąć. Może być wskazane zmniejszenie dawkowania topiramatu ze względów klinicznych.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Dawkę i jej stopniowe zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach 1- lub 2-tygodniowych, o 25 mg lub 50 mg na dobę podawanych w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje takiego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa topiramatu w monoterapii u dorosłych wynosi od 100 mg do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkowanie i sposób podawania

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z oporną na leczenie postacią padaczki tolerowali topiramatu w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę. Takie dawkowanie jest zalecane u wszystkich osób dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)

Dawkę i jej stopniowe zwiększanie u dzieci należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki 0,5 mg do 1 mg/kg mc. podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach 1-lub 2-tygodniowych, o 0,5 mg do 1 mg/kg mc. na dobę, podając w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko nie toleruje takiego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat, wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (odpowiada to dawce dobowej około 2,0 mg/kg mc. na dobę u dzieci w wieku od 6 do 16 lat).

Leczenie uzupełniające w leczeniu padaczki (częściowe napady padaczkowe z lub bez wtórnego uogólnienia, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastauta)

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg do 50 mg, podawanej wieczorem przez jeden tydzień. Opisywano stosowanie mniejszych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z użyciem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach 1- lub 2-tygodniowych, o 25 mg do 50 mg na dobę, podawaną w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można osiągnąć skuteczność leczenia podając dawkę raz na dobę.

Dawka 200 mg stanowiła najniższą skuteczną dawkę, jako leczenie uzupełniające w badaniach klinicznych. Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi od 200 mg do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Takie dawkowanie jest zalecane u wszystkich osób dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku od 2 do 12 lat)

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w leczeniu uzupełniającym wynosi około 5 mg do 9 mg/kg mc. na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej, w zakresie od 1 mg do 3 mg/kg mc. na dobę), podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 1 mg do 3 mg/kg mc. na dobę (podając w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Przebadano stosowanie topiramatu w dawkach do 30 mg/kg mc. na dobę i były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach 1-tygodniowych. Jeżeli pacjent nie toleruje tego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu.

Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania topiramatu w całkowitej dawce dobowej 50 mg. Pacjenci otrzymywali całkowitą dawkę dobową do 200 mg. Taka dawka może być odpowiednia u niektórych pacjentów, jednak zalecane jest, aby zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, niezalecana się stosowania topiramatu w leczeniu lub

Przeciwwskazania

zapobieganiu atakom migreny u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania topiramatu w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 70 \text{ ml/min}$), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami nerek wymagają dłuższego czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego dla każdej dawki. Zaleca się zastosowanie połowy zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej.

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania hemodializy powinna zostać podana dodatkowa dawka topiramatu, równa około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę leku należy podać, w dawkach podzielonych, na początku i po ukończeniu procedury hemodializy. Wielkość dawki dodatkowej może być różna, w zależności od zastosowanego urządzenia do hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na zmniejszony klirens topiramatu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku z zachowaną prawidłową czynnością nerek.

W zależności od stosowanej dawki należy zastosować odpowiednią moc produktu leczniczego Toramat. Produkt leczniczy Toramat dostępny jest w różnych mocach. Produkt leczniczy Toramat w postaci tabletek nie jest odpowiedni dla dzieci, dla których ustalono dawkę mniejszą niż 25 mg na dobę. U tych dzieci należy zapisać topiramat w odpowiedniej dla nich postaci farmaceutycznej.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zapobieganie migrenie u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Zalecenia ogólne

W sytuacjach, w których ze względów medycznych wymagane jest szybkie odstawienie topiramatu, zaleca się właściwą obserwację pacjentów.

Jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po przyjęciu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości lub pojawienia się nowych rodzajów napadów padaczkowych. Może to być wynikiem zastosowania zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszenia stężenia we krwi innych, stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.

Podczas stosowania topiramatu bardzo ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko rozwoju kamicy nerkowej (patrz poniżej). Ponadto prawidłowe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego lub przebywania w wysokiej temperaturze otoczenia może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych związanych z przegrzaniem.

Zmniejszona potliwość

Podczas stosowania topiramatu zgłaszano przypadki zmniejszonej potliwości. Zmniejszona potliwość oraz wzrost temperatury ciała mogą wystąpić przede wszystkim u małych dzieci przebywających w otoczeniu o wysokiej temperaturze.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas leczenia topiramatem obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kamica nerkowa

U niektórych pacjentów, skłonnością zwłaszcza tych z predyspozycją do kamicy nerkowej, może wystąpić zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria. Żaden z tych czynników nie pozwala jednocześnie przewidzieć wystąpienia kamicy nerkowej w trakcie leczenia topiramatem. Ponadto, ryzyko to może być zwiększone u pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby topiramatem należy podawać ostrożnie, ponieważ klirens topiramatu może być zmniejszony.

Zdarzenia związane z samobójstwem

W niektórych wskazaniach do stosowania leków przeciwpadaczkowych odnotowano u pacjentów występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany w tym przypadku, a na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć związku między zwiększonym ryzykiem a stosowaniem topiramatu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójną ślepą próbą zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem topiramatu (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 z 8 652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4 045 leczonych pacjentów).

Dlatego też należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich myśli i zachowania samobójcze oraz, jeśli wystąpią, rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w przypadku wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramatem obserwowano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniu okulistycznym można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Może występować lub nie rozszerzenie źrenic. Powyższym objawom może towarzyszyć wysięk nadrzęskowy (nad ciążkiem rzęskowym), powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczęwki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy zwykle pojawiają się w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która występuje rzadko u pacjentów w wieku poniżej 40 lat, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania, związaną z leczeniem topiramatem, obserwowano u dzieci, jak i u dorosłych.

Leczenie obejmuje przerwanie stosowania topiramatu tak szybko, jak to jest klinicznie możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, i zastosowanie leczenia zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe. Działania te na ogół prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrz gałkowego. Nielezione podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe niezależnie od etiologii może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitej utraty wzroku. Należy określić, czy pacjenci z przebytymi chorobami oka powinni być leczeni topiramatem.

Kwasica metaboliczna

Podczas leczenia topiramatem może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tj. zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy przy braku zasadowicy oddechowej). Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na aktywność anhidrazy węglanowej w nerkach. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy może wystąpić na początku leczenia, jak i w późniejszym okresie leczenia. Zmniejszenie to jest na ogół niewielkie do umiarkowanego (średnie zmniejszenie stężenia wynosi 4 mmol/l po dawkach 100 mg na dobę lub większych u dorosłych oraz około 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci). Rzadko zdarza się,

aby stężenie obniżyło się u pacjentów poniżej 10 mmol/l. Stany lub procedury lecznicze prowadzące do kwasicy (takie jak: choroba nerek, ciężkie choroby układu oddechowego, stan padaczkowy, biegunka, operacja chirurgiczna, dieta ketogenna lub niektóre leki produkty lecznicze) mogą dodatkowo, oprócz wpływu samego topiramatu, wpływać na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy.

Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamieni nerkowych i może potencjalnie prowadzić do osteopenii. Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowalniać wzrost. Wpływu topiramatu na wzrost i rozwój kośćca nie został w sposób systematyczny zbadany u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Zależnie od współistniejących chorób predysponujących, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej (np. oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, tachykardia lub arytmia), zaleca się oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli kwasica metaboliczna wystąpi, a jej objawy utrzymują się lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia topiramatem (stosując stopniowe zmniejszanie dawki).

Topiramát należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednostkami chorobowymi lub u których prowadzi się leczenie, stanowiące czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Upośledzenie funkcji poznawczych

Występowanie zaburzeń poznawczych w padaczce jest wieloczynnikowe i może być związane z chorobą podstawową (padaczką) lub leczeniem przeciwpadaczkowym. W literaturze naukowej opisywano przypadki zaburzeń poznawczych u osób dorosłych leczonych topiramatem, które wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Jednak wyniki badań dotyczące zaburzeń poznawczych u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające i wymagają dalszej analizy.

Dieta uzupełniająca

U niektórych pacjentów przyjmujących topiramát może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Zaleca się monitorowanie masy ciała u pacjentów otrzymujących topiramát. Jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć stosowanie diety uzupełniającej lub zwiększenie ilości spożywanego pokarmu.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Toramat zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć. Nie wolno go połykać

Topiramát wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów topiramát przenika przez barierę łożyskową.

Dane pochodzące z rejestru ciąż z Wielkiej Brytanii i rejestru ciąż dotyczącego leków przeciwpadaczkowych z Ameryki Północnej (ang. NAAED, *North American Antiepileptic Drug*) wskazują, że dzieci które były narażone na topiramát w monoterapii podczas pierwszego trymestru ciąży mają zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (np. wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała). Dane z rejestru ciąż NAAED wykazały dla topiramatu około 3 razy większą częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych w porównaniu z wzorcową grupą nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych. Ponadto stwierdzono zwiększoną częstość występowania małej urodzeniowej masy ciała (< 2500 gramów) po terapii topiramatem, w porównaniu z grupą wzorcową. Dodatkowo dane z tych rejestrów i wyniki innych badań wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działania teratogenne leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią.

Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią antykoncepcję i rozważyły inne opcje leczenia. Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu z mlekiem matki. Wydzielanie topiramatu do mleka kobiet nie podlegało ocenie w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone obserwacje u pacjentek wskazują, że topiramát jest w znacznym stopniu wydzielany z mlekiem matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych wydzielanych jest do mleka matki, należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego.

Wskazanie w leczeniu padaczki

Topiramát powinien być zalecony do stosowania w czasie ciąży po przekazaniu pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego.

Wskazanie w zapobieganiu migrenie

Topiramát jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży

Wpływ topiramatu na działanie innych leków przeciwpadaczkowych

Włączenie topiramatu do leczenia jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, lamotryginą, fenobarbitem, prymidonem) nie wpływa na ich stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym, z wyjątkiem niektórych pacjentów, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu u wszystkich pacjentów leczonych fenytoiną, zaleca się monitorowanie jej stężenia w osoczu.

Badanie interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z padaczką wykazało, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenie lamotryginy w osoczu w stanie stacjonarnym, po dawkach topiramatu od 100 mg do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym podczas odstawiania lamotryginy, ani po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na dobę).

Topiramát jest inhibitorem enzymu CYP 2C19 i może mieć wpływ na inne substancje metabolizowane przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na działanie topiramatu

Fenytoina i karbamazepina zmniejszają stężenie topiramatu w osoczu. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy prowadzić stopniowo do uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Dodanie lub odstawienie kwasu walproinowego lub lamotryginy nie powoduje klinicznie znaczących zmian stężeń topiramatu w osoczu i w związku z tym nie wymaga dostosowania dawki topiramatu. Wyniki tych interakcji zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP podawany jednocześnie z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB

↔ brak wpływu (zmiana ≤ 15%); ** zwiększenie stężenia w osoczu u niektórych pacjentów; ↓ zmniejszenie stężenia w osoczu; NB nie badano; LPP lek przeciwpadaczkowy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Digoksyna: W badaniu z użyciem pojedynczej dawki, jednoczesne podanie topiramatu spowodowało zmniejszenie pola pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) o 12%. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramát, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Leki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): Jednoczesne stosowanie topiramatu i alkoholu lub innych leków działających hamu-

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

jąco na OUN nie było oceniane w badaniach klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem lub z innymi lekami wpływającymi hamująco na OUN.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*): Obserwowano zmniejszenie skuteczności topiramatu, w wyniku zmniejszonego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z preparatami dziurawca zwyczajnego. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Doustne leki antykoncepcyjne: W badaniu interakcji farmakokinetycznych prowadzonym u zdrowych ochotniczek, jednocześnie zastosowano złożony doustny lek antykoncepcyjny zawierający 1 mg noretyndronu (NET) i 35 mikrogramów etynyloestradiolu (EE). Topiramat zastosowany jednocześnie, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, w dawkach od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (AUC) dla żadnego ze składników doustnego leku antykoncepcyjnego. W innym badaniu, ekspozycja na EE była statystycznie istotnie zmniejszona po dawkach topiramatu 200 mg, 400 mg i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), po podaniu go w leczeniu uzupełniającym u pacjentek przyjmujących kwas walproinowy. W obu badaniach, topiramat (podawany w dawkach od 50 mg do 800 mg na dobę) nie wpływał istotnie na ekspozycje na NET. Choć w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę (u pacjentek z padaczką) zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na EE, nie stwierdzono istotnych, zależnych od dawki zmian w ekspozycji na EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane. U pacjentek stosujących doustne leki antykoncepcyjne jednocześnie z topiramatem należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego i częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące leki antykoncepcyjne zawierające estrogen, powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień międzymiesiączkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Hydrochlorotiazyd (HCTZ): W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie (C_{max}) topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Znaczenie kliniczne tej zmiany nie jest znane. Dodanie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie podczas leczenia jednoczesnego stosowania topiramatu. Wyniki badań laboratoryjnych wskazały także na zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po podaniu topiramatu lub HCTZ, które było większe, gdy zastosowano topiramat i HCTZ jednocześnie.

Lit: U zdrowych ochotników zaobserwowano zmniejszenie wartości pola pod krzywą (AUC) o 18% układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego podawania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym farmakokinetyka litu nie była zmieniona podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę; zaobserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. Podczas jednoczesnego podawania z topiramatem należy monitorować stężenia litu.

Glibenklamid: W badaniu interakcji leków przeprowadzonym z udziałem u pacjentów z cukrzycą typu II oceniano farmakokinetykę gliburydu w stanie stacjonarnym (5 mg na dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas podawania topiramatu metabolity, 4-transhydroksygliburyd (M1) i 3-cis-hydroksygliburyd (M2), także uległy zmniejszeniu – odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania gliburydu. W przypadku dodania topiramatu do terapii gliburydem lub gliburydu do leczenia topiramatem należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową obserwację pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Metformina: W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano w osoczu parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w stanie stacjonarnym, gdy leki podawano oddzielnie lub metforminę podawano jednocześnie z topiramatem. Wyniki tego badania wykazały, że średnie C_{max} i AUC_{0-12h} metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy średni klirens CL/F zmniejszył się o 20%, gdy metforminą była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na t_{max} metforminy. Znacznie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu jednocześnie z metforminą, klirens topiramatu w osoczu uległ zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Znaczenie kliniczne wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne. Gdy topiramat jest dodawany lub odstawia-

ny u pacjentów leczonych metforminą, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie parametrów przebiegu cukrzycy.

Pioglitazon: W badanie interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu w stanie stacjonarym, gdy leki podawano oddzielnie lub jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie $AUC_{T,ss}$ pioglitazonu o 15% i brak zmian wartości $C_{max,ss}$. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto, stwierdzono zmniejszenie o 13% i 16% odpowiednio wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{T,ss}$ aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{T,ss}$ aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Gdy topiramate jest dodawany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie parametrów kontroli cukrzycy.

Rysperydon: W badaniu interakcji leków po podaniu dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom i dawki wielokrotnej pacjentom z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazano podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększanych dawkach wynoszących 100 mg, 250 mg i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 mg i 400 mg na dobę) rysperydonu (stosowanego w dawkach od 1 mg do 6 mg na dobę). Jednak różnice w wartości AUC dla całej aktywnej frakcji rysperydonu stosowanego oddzielnie oraz stosowanego jednocześnie z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany parametrów farmakokinetycznych całej aktywnej frakcji (rysperydonu i 9-hydroksyrysperydon) oraz brak zmian farmakokinetyki 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji całej aktywnej frakcji ani topiramatu. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (w dawkach od 1 mg do 6 mg na dobę) działania niepożądane zgłaszano częściej niż przed włączeniem topiramatu (w dawkach od 250 mg do 400 mg na dobę) – odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem były: senność (27% i 12%), zaburzenia czucia (22% i 0%) oraz nudności (odpowiednio 18% i 9%).

Inne rodzaje interakcji

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej: Topiramate stosowany jednocześnie z innymi lekami predysponującymi do wystąpienia kamicy nerkowej może zwiększać ryzyko kamicy nerkowej. Podczas stosowania topiramatu należy unikać tego typu leków, ponieważ mogą one stwarzać warunki fizjologiczne zwiększające ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych.

Kwas walproinowy: Jednoczesne stosowanie topiramatu z kwasem walproinowym wiązało się ze zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z leków. W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z leków. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku zwiększenia stężenia amoniaku we krwi z monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowe badania interakcji farmakokinetycznych leków: Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny możliwych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy topiramatem a innymi lekami. Zmiany wartości C_{max} lub AUC jako wynik interakcji zestawiono poniżej. W drugiej kolumnie (stężenie jednocześnie stosowanego leku) przedstawiono zmianę wartości stężenia jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w pierwszej kolumnie, po dodaniu topiramatu. W trzeciej kolumnie (stężenie topiramatu) przedstawiono wpływ jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w kolumnie pierwszej, na stężenie topiramatu. Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących interakcji farmakokinetycznych leków:

Jednocześnie stosowany lek	Stężenie jednocześnie stosowanego leku ^a	Stężenie topiramatu ^a
Amitryptylina	↔ Zwiększenie wartości C_{max} i AUC metabolitu nortryptyliny o 20%	NB
Dihydroergotamina (podanie doustne i podskórne)	↔	↔

Haloperydol	↔Zwiększenie wartości AUC zredukowanego metabolitu o 31%	NB
Propranolol	↔Zwiększenie wartości C _{max} 4-OH-propranololu (topiramát 50 mg co 12 godz.) o 17%	Zwiększenie wartości C _{max} o 9% i 16%, zwiększenie wartości AUC o 9% i 17% (odpowiednio 40 mg i 80 mg propranololu co 12 godz.)
Sumatryptan (podanie doustne i podskórne)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	Zmniejszenie wartości AUC diltiazemu o 25% oraz zmniejszenie wartości dla DEA o 18% i ↔ dla DEM*	Zwiększenie wartości AUC o 20%
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	Zwiększenie wartości AUC o 16% (topiramát 50 mg co 12 godz.) ^b	↔

a % zmiany wartości średniego C_{max} lub AUC w trakcie leczenia w porównaniu do monoterapii; ↔ brak wpływu na C_{max} i AUC (zmiana ≤ 15%) związku macierzystego; NB nie badano; *DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem; b Flunaryzyna: zwiększenie wartości AUC o 14% u osób przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.

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

Topiramát wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy oraz inne zaburzenia. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów kierujących pojazdami lub obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt leczniczy.

Butelka z plastiku

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak szczególnych wymagań.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Obecny sposób finansowania

Obecnie topiramát jest refundowany w Polsce (MZ 23/12/2015). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5.

3.4. Opis komparatora – Vetira (lewetyracetam)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 grudnia 2014 r. (*ChPL Vetira 2014*).

Tabela 25. Opis komparatora - Vetira (lewetyracetam).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	19644, 19645, 19646, 19647
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	2012-01-18
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2014-12-02
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.	
Kod ATC	N03AX14	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Vetira, 250 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 250 mg lewetyracetamu. • Vetira, 500 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 500 mg lewetyracetamu. • Vetira, 750 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 750 mg lewetyracetamu. • Vetira, 1000 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 1000 mg lewetyracetamu. 	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Substancja czynna, lewetyracetam, jest pochodną pirolidonu (S-enancjomer amidu kwasu α-etylo-2- oksy-l-pirolidynoocetowego) chemicznie niepowiązaną z istniejącymi substancjami czynnymi o działaniu przeciwpadaczkowym.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadacz-</p>	

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

Działania farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakokinetyczne

Lewetyracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy z niewielką zmiennością wewnątrz- i między-osobniczą. Po wielokrotnym podaniu, nie występuje zmiana klirensu. Brak dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką. Ze względu na fakt, że wchłanianie jest całkowite i ma przebieg liniowy, można przewidzieć stężenie lewetyracetamu w osoczu na podstawie dawki doustnej lewetyracetamu, wyrażonej w mg/kg masy ciała. Z tego względu, nie ma potrzeby monitorowania stężenia lewetyracetamu w osoczu. Wykazano znaczącą korelację u dorosłych i dzieci pomiędzy stężeniem w ślinie i w osoczu (stosunek stężenia w ślinie do stężenia w osoczu wahał się pomiędzy 1 do 1,7 dla leku w postaci tabletek i po 4 godzinach po podaniu dla leku w postaci roztworu doustnego).

Dorośli i młodzież

Wchłanianie: Lewetyracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 1,3 h po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po 2 dniach, w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg stężenie maksymalne (C_{max}) wynosi zazwyczaj 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a po podawaniu wielokrotnym 1000 mg dwa razy na dobę, C_{max} wynosi 43 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja: Brak dostępnych danych dotyczących przenikania produktu do tkanek u ludzi. 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 współdziałaniu wątrobowych izoenzymów cytochromu P450. Hydrolizę grupy acetamidowej stwierdzono w wielu tkankach, w tym, w komórkach krwi. Metabolit ucb L057 jest nieaktywny farmakologicznie. Zidentyfikowano także dwa inne metabolity. Jeden z nich powstaje przez hydroksylację pierścienia 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

Wskazania

wykazały, że nie należy oczekiwać znacznej indukcji enzymatycznej *in vivo*. Dlatego interakcje lewetyracetamu z innymi substancjami lub innych substancji z lewetyracetamem są mało prawdopodobne.

Wydalanie: Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7 ± 1 godzin i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania lub po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 ml/min/kg mc. Główną drogą 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 h.). Jest to związane ze zmniejszoną wydolnością nerek w tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek: Pozorny 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 lewetyracetam, na podstawie klirensu kreatyniny. 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.

Dzieci i młodzież

Dzieci (od 4 do 12 lat): Po podaniu doustnym pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) dzieciom (od 6 do 12 lat) chorym na padaczkę okres półtrwania lewetyracetamu wynosi 6,0 h. Klirens przeliczany na masę ciała jest około 30% większy niż u osób dorosłych chorych na padaczkę. Po podaniu wielokrotnym dawki (20 do 60 mg/kg mc./dobę) dzieciom z padaczką (od 4 do 12 lat) lewetyracetam był szybko wchłaniany. Stężenie maksymalne w osoczu występowało od 0,5 do 1,0 godziny po podaniu. Zaobserwowano liniowe i proporcjonalne do dawki zwiększanie wchłaniania dla stężenia maksymalnego i obszaru pod krzywą. Okres połowicznej eliminacji wynosił około 5 godzin. Pozorny całkowity klirens z organizmu wynosił 1,1 ml/min/kg mc.

Niemowlęta i dzieci (od 1 miesiąca do 4 lat): Po podaniu pojedynczej dawki (20 mg/kg mc.) 100 mg/ml roztworu doustnego dzieciom chorym na padaczkę (od 1 miesiąca do 4 lat), lewetyracetam był szybko wchłaniany a stężenie maksymalne w osoczu zaobserwowano po upływie około 1 godziny od podania leku. Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały, że okres półtrwania był krótszy (5,3 godziny) niż u dorosłych (7,2 godziny) i pozorny klirens z organizmu był szybszy (1,5 ml/min/kg mc.) niż u dorosłych (0,96 ml/min/kg mc.). W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 16 lat, masa ciała była w znaczący sposób powiązana z pozornym klirensem (klirens zwiększał się wraz ze wzrostem masy ciała) i pozorną objętością dystrybucji. Również wiek wpływał na oba parametry. Efekt ten był wyraźny u młodszych dzieci i ulegał zmniejszeniu wraz z wiekiem, a u dzieci w wieku około 4 lat tracił znaczenie. W obu populacyjnych analizach farmakokinetycznych obserwowano zwiększenie pozornego klirensu lewetyracetamu o około 20%, podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy.

Produkt Vetira jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Produkt Vetira jest wskazany jako terapia wspomagająca:

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

- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Dawkowanie

Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat: Początkowa dawka wynosi 250 mg dwa razy na dobę i po dwóch tygodniach stosowania należy ją zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

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

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:

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

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

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

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

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

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

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka i częstość stosowania	
		Niemowlęta od 1 do poniżej 6 miesięcy	Niemowlęta i dzieci od 6 do 23 miesięcy, dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 50 kg
Czynność prawidłowa	> 80	7 do 21 mg/kg mc. (0,07 do 0,21 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 30 mg/kg mc. (0,10 do 0,30 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Niewielkie zaburzenie czynności	50-79	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg mc. (0,035 do 0,105 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 15 mg/kg mc. (0,05 do 0,15 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	3,5 do 7 mg/kg mc. (0,035 do 0,07 ml/kg mc.) dwa razy na dobę	5 do 10 mg/kg mc. (0,05 do 0,10 ml/kg mc.) dwa razy na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek pacjenci poddawani dializie (1)	-	7 do 14 mg/kg mc. (0,07 do 0,14 ml/kg mc.) jeden raz na dobę (2) (4)	10 do 20 mg/kg mc. (0,10 do 0,20 ml/kg mc.) jeden raz na dobę (3) (5)

(1) W przypadku dawek poniżej 250 mg oraz pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, należy stosować produkt VETIRA roztwór doustny.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Lekarz powinien zalecić najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc, w zależności od wieku, masy ciała i dawkowania. Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Produkt Vetira roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg.. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować produkt

Vetira roztwór doustny.

Monoterapia

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.

Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg: Produkt Vetira roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 6 lat. Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszenia lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama, jak u dorosłych.

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

Masa ciała	Dawka początkowa:	Dawka maksymalna:
	10 mg/kg mc. dwa razy na dobę	30 mg/kg mc. dwa razy na dobę
6 kg (1)	60 mg (0,6 ml) dwa razy na dobę	180 mg (1,8 ml) dwa razy na dobę
10 kg (1)	100 mg (1 ml) dwa razy na dobę	300 mg (3 ml) dwa razy na dobę
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) dwa razy na dobę	450 mg (4,5 ml) dwa razy na dobę
20 kg (1)	200 mg (2 ml) dwa razy na dobę	600 mg (6 ml) dwa razy na dobę
25 kg	250 mg dwa razy na dobę	750 mg dwa razy na dobę
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 w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy: Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zakończenie podawania

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niewydolność 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.

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 zachowań samobójczych.

Dzieci i młodzież

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci nie wskazują wpływu lewetyracetamu na wzrost i dojrzewanie. Jednak długotrwały wpływ na uczenie się, inteligencję, wzrost, funkcje endokrynologiczne, dojrzewanie i płodność pozostają nieznane. Bezpieczeństwo i skuteczność lewetyracetamu u niemowląt z padaczką, w wieku poniżej 1 roku życia nie zostały dokładnie zbadane. W badaniach klinicznych jedynie 35 niemowląt poniżej 1 roku życia z napadami częściowymi otrzymywało produkt leczniczy, z których tylko 13 miało mniej niż 6 miesięcy.

Substancje pomocnicze

Vetira 750 mg tabletki powlekane zawierają żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Ciąża: Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu, pochodzące z licznych rejestrów ciąż dokumentują przebieg ciąży u ponad 1000 kobiet przyjmujących lewetyracetam w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Ogólnie dane te nie wskazują na istotne zwiększenie ryzyka dużych wrodzonych wad rozwojowych, jednak nie można całkowicie wykluczyć działania teratogennego. Skojarzone leczenie przeciwpadaczkowe może być związane z większym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego należy rozważyć stosowanie monoterapii. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania produktu Vetira w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, jeżeli nie jest to klinicznie konieczne. Podobnie, jak w przypadku innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, 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. Zaprzestanie leczenia przeciwpadaczkowego może spowodować zaostrzenie choroby, co może być szkodliwe dla matki i płodu.

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

Płodność: W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność. Brak danych klinicznych, nie jest znane ryzyko stosowania lewetyracetamu u ludzi.

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 zaobserwowano jednoznacznych dowodów na istnienie klinicznie znaczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Ocena retrospektywna inte-

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

rakcji farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży (od 4 do 17 lat) z padaczką potwierdziła, że terapia wspomagająca lewetyracetamem podawanym doustnie nie miała wpływu na stężenie w stanie stacjonarnym w surowicy podawanych jednocześnie karbamazepiny i walproinianu. Jednak dane wskazywały na zwiększenie klirensu lewetyracetamu o 20% u dzieci przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze indukujące enzymy. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Probenecyd: Wykazano, że probenecyd, lek hamujący wydzielanie w kanalikach nerkowych, podawany w dawce 500 mg cztery razy na dobę, zmniejsza klirens nerkowy głównego metabolitu lewetyracetamu, nie wpływając jednak na klirens lewetyracetamu. Mimo to, stężenie tego metabolitu pozostaje niewielkie. Należy się spodziewać, że inne produkty lecznicze wydalane na drodze aktywnego wydzielania kanalikowego mogą również zmniejszać klirens nerkowy tego metabolitu. Wpływ lewetyracetamu na probenecyd nie był badany. Nie jest również znany wpływ lewetyracetamu na inne produkty lecznicze wydzielane aktywnie, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i metotreksat.

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 nie zmienione. 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.

Leki zobojętniające: Brak danych dotyczących wpływu leków zobojętniających na wchłanianie lewetyracetamu. Leki przeczyszczające Zgłaszano pojedyncze przypadki zmniejszonej skuteczności lewetyracetamu po jednoczesnym doustnym podaniu lewetyracetamu z makrogolem, osmotycznym lekiem przeczyszczającym. Dlatego nie należy przyjmować makrogolu doustnie na godzinę przed i godzinę po zastosowaniu lewetyracetamu.

Pokarm i alkohol: Pokarm nie zmieniał stopnia wchłaniania lewetyracetamu, ale szybkość wchłaniania była nieznacznie zmniejszona. Brak danych dotyczących interakcji lewetyracetamu z alkoholem.

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

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Obecny sposób finansowania

Obecnie lewetyracetam jest refundowany w Polsce (MZ 23/12/2015). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5.

3.5. Status refundacyjny komparatorów styrypentolu refundowanych w warunkach polskich

Tabela 26. Refundowane komparatory styrypentolu dostępne w Polsce (MZ 23/12/2015).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml + łącznik	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	59,40	73,11	73,11	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 250 mg, 50 tabl	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,40	40,08	39,86	Padaczka	ryczałt	3,42
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 750 mg, 50 tabl	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	48,90	60,46	59,79	Padaczka	ryczałt	3,87
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	66,60	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powł., 250 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,50	18,75	18,75	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,89	35,34	35,34	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	38,88	49,93	49,93	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Eliptus, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	51,84	65,07	65,07	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	145,80	162,20	59,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	105,61
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powł., 750 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	291,60	319,29	119,58	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	205,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Kepra, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml, 300 ml	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	113,40	129,81	73,11	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	59,90
Levetiracetamum	Kepra, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	48,60	55,60	19,93	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	38,87
Levetiracetamum	Kepra, tabl. powl., 250 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	97,20	109,17	39,86	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	72,51
Levetiracetamum	Kepra, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	97,20	109,17	39,86	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	72,51
Levetiracetamum	Kepra, tabl. powl., 500 mg, 100 szt..	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	194,40	214,76	79,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	138,60
Levetiracetamum	Kepra, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	194,40	214,76	79,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	138,60

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Keppra, tabl. powł., 1000 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	388,80	422,88	159,44	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	270,55
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 500 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,16	37,73	37,73	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	58,32	71,88	71,88	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 250 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	16,48	16,48	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	22,68	30,92	30,92	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 500 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	45,36	58,27	58,27	Padaczka	ryczałt	3,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	34,02	44,83	44,83	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	45,36	58,27	58,27	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 1000 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	90,72	109,90	109,90	Padaczka	ryczałt	7,11
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	15,94	21,31	19,93	Padaczka	ryczałt	4,58
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	32,22	40,94	39,86	Padaczka	ryczałt	4,28
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	32,22	40,94	39,86	Padaczka	ryczałt	4,28

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 500 mg, 100 tabl	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	66,60	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,14	60,71	59,79	Padaczka	ryczałt	4,12
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	103,24	121,51	119,58	Padaczka	ryczałt	7,26
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	66,60	80,57	79,72	Padaczka	ryczałt	4,41
Levetiracetamum	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	140,34	162,00	159,44	Padaczka	ryczałt	9,67
Levetiracetamum	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,53	19,83	19,83	Padaczka	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,05	39,72	39,72	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	48,06	59,57	59,57	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,72	79,65	79,65	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Bluefish, tabl. powł., 250 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	17,61	17,61	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Bluefish, tabl. powł., 500 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	33,19	33,19	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Bluefish, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	37,26	48,23	48,23	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Bluefish, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,68	62,80	62,80	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml, 300 ml (but.)	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	59,83	73,56	73,11	Padaczka	ryczałt	3,65
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 250 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,49	18,73	18,73	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 250 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,99	35,45	35,45	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	40,49	51,62	51,62	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	80,99	98,15	98,15	Padaczka	ryczałt	5,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	26,99	35,45	35,45	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	53,99	67,33	67,33	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	53,99	67,33	67,33	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 1000 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	107,99	128,03	128,03	Padaczka	ryczałt	7,11
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 250 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,61	19,91	19,91	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,24	37,81	37,81	Padaczka	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 500 mg, 100 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	58,47	72,03	72,03	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	43,86	55,16	55,16	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	58,47	72,03	72,03	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powł., 1000 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	116,96	137,45	137,45	Padaczka	ryczałt	7,11
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	15,77	21,13	19,93	Padaczka	ryczałt	4,40
Levetiracetamum	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	32,18	40,90	39,86	Padaczka	ryczałt	4,24

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	32,18	40,90	39,86	Padaczka	ryczałt	4,24
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 500 mg, 100 tabl	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	66,53	80,51	79,72	Padaczka	ryczałt	4,35
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	49,14	60,71	59,79	Padaczka	ryczałt	4,12
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	103,14	121,41	119,58	Padaczka	ryczałt	7,16
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	66,53	80,51	79,72	Padaczka	ryczałt	4,35
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Teva, tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	140,29	161,94	159,44	Padaczka	ryczałt	9,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powł., 500 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	30,24	38,86	38,86	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	60,48	74,14	74,14	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Normeg, tabl. powł., 250 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	13,50	18,75	18,75	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Normeg, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	27,00	35,46	35,46	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Normeg, tabl. powł., 750 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	40,50	51,64	51,64	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Normeg, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	54,00	67,34	67,34	Padaczka	ryczałt	3,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,58	19,88	19,88	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	29,16	37,73	37,73	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	58,32	71,88	71,88	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	43,20	54,47	54,47	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	58,32	71,88	71,88	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Polkepral, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne	116,64	137,11	137,11	Padaczka	ryczałt	7,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powł., 250 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,10	39,77	39,77	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powł., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	48,22	59,74	59,74	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Symetra, tabl. powł., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	65,77	79,70	79,70	Padaczka	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Trund, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml, 1 but.po 300 ml ze strz.po 10 ml i łączykiem	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	59,40	73,11	73,11	Padaczka	ryczałt	3,20
Levetiracetamum	Trund, tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,63	19,93	19,93	Padaczka	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Trund, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	31,10	39,77	39,77	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Trund, tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	64,80	78,68	78,68	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Trund, tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	48,22	59,74	59,74	Padaczka	ryczałt	3,20
<i>Levetiracetamum</i>	Trund, tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	64,80	78,68	78,68	Padaczka	ryczałt	3,56
<i>Levetiracetamum</i>	Trund, tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	136,08	157,52	157,52	Padaczka	ryczałt	7,11
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml, 150 ml	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	30,16	38,85	36,56	Padaczka	ryczałt	5,49

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postaci farmaceutyczne	60,33	74,09	73,11	Padaczka	ryczałt	4,18
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, tabl. powl., 250 mg, 50 szt	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne	17,50	22,95	19,93	Padaczka	ryczałt	6,22
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne	34,99	43,85	39,86	Padaczka	ryczałt	7,19
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne	49,68	61,27	59,79	Padaczka	ryczałt	4,68
<i>Levetiracetamum</i>	Vetira, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postaci farmaceutyczne	66,24	80,19	79,72	Padaczka	ryczałt	4,03
<i>Topiramatum</i>	Epiramat, tabl. powl., 25 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	7,56	10,75	9,04	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Topiramatum	Epiramat, tabl. powł., 50 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	15,12	20,46	18,09	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,57
Topiramatum	Epiramat, tabl. powł., 100 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	30,24	38,88	36,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,90
Topiramatum	Epiramat, tabl. powł., 200 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	59,68	73,33	72,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,17
Topiramatum	Epitoram, tabl. szt., 25 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	7,34	10,52	9,04	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,68
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 50 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	14,69	20,00	18,09	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,11
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 100 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	29,38	37,97	36,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,99
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 200 mg, 28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramamat	58,75	72,36	72,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 200 mg, 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	59,68	73,33	72,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,17
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	14,91	20,24	18,09	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,35
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 25 mg, 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	7,46	10,64	9,04	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,80
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	30,24	38,88	36,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,90
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 25 mg, 1 but. po 60 szt. (1 but. p 60 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	16,20	21,81	19,38	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,63
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 50 mg, 1 but. po 60 szt. (1 but. p 60 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	30,24	39,21	38,76	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,65
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 100 mg, 1 but. po 60 szt. (1 but. p 60 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	56,16	70,08	70,08	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 25 mg, 1 but.po 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	11,72	15,12	9,04	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	9,28
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 50 mg, 1 but.po 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	15,12	20,46	18,09	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,57
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 100 mg, 1 but.po 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	29,38	37,97	36,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,99
Topiramatum	Topamax, tabl. powł., 200 mg, 1 but.po 28 szt.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	58,75	72,36	72,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20
Topiramatum	Topiramatum Bluefish, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	6,05	9,16	9,04	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,32
Topiramatum	Topiramatum Bluefish, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	12,10	17,29	17,29	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20
Topiramatum	Topiramatum Bluefish, tabl. powł., 100 mg, 28 tabl.	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramatum	24,19	32,53	32,53	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powł., 200 mg, 28 tabl	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	48,38	61,47	61,47	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20
Topiramatum	Toramat, tabl., 25 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	7,83	11,20	9,69	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,71
Topiramatum	Toramat, tabl., 50 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	15,66	21,24	19,38	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,06
Topiramatum	Toramat, tabl., 100 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	31,32	40,35	38,76	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,79
Topiramatum	Toramat, tabl., 200 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	62,64	76,88	76,88	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,20

3.6. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	
[Redacted]	3
[Redacted]	3
Tabela 24. Opis komparatora - Toramat (topiramat).....	3
Tabela 25. Opis komparatora - Vetira (lewetyracetam).....	3
Tabela 26. Refundowane komparatory styrypentolu dostępne w Polsce (MZ 23/12/2015).	3