

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania różnych dawek i postaci farmaceutycznych lewetyracetamu (Vetira®) w polskiej populacji chorych na padaczkę – wyniki porejestracyjnego, nierandomizowanego, nieinterwencyjnego, wielośrodkowego badania prowadzonego w praktyce ambulatoryjnej

Safety and tolerance of generic levetiracetam formulation (Vetira®) in therapy of Polish patients diagnosed with epilepsy – results of a post-marketing, non-randomized, non-interventional, multicenter survey in outpatient practice

Piotr Czapiński¹, Justyna Paprocka², Agnieszka Almgren-Rachtan³, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz⁴

¹ Centrum Leczenia Padaczki i Migreny, Kraków

² Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego, Śląski Uniwersytet Medyczny

³ Dział Nadzoru nad Bezpieczeństwem Produktów Leczniczych, Europharma Rachtan Sp.z o.o.

⁴ Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

NAJWAŻNIEJSZE

Stosowanie generycznego preparatu lewetyracetamu Vetira® u polskich chorych na padaczkę jest bezpieczne, a wszystkie dawki leku są dobrze tolerowane.

HIGHLIGHTS

The use of Vetira® generic formulation of levetiracetam in the Polish patients population diagnosed with epilepsy is safe, and all doses are well tolerated.



Piotr Czapiński

Neurolog, absolwent Akademii Medycznej w Krakowie. Wybitny specjalista w dziedzinie neurologii zajmujący się leczeniem padaczki i migreny. Od 15 lat organizuje konferencje na temat psychospołecznych aspektów padaczki. Obecnie prowadzi Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie. Hobby: historia sztuki, muzyka operowa, podróże.

STRESZCZENIE

Wstęp: Preparat lewetyracetamu – Vetira® uzyskał rejestrację na podstawie badań farmakokinetycznych, które potwierdziły zgodność jego profilu działania z preparatem oryginalnym. Nie przeprowadzono natomiast przedrejestracyjnych badań klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa i tolerancji tego preparatu u polskich pacjentów chorujących na padaczkę. Celem niniejszego badania obserwacyjnego było określenie profilu bezpieczeństwa i tolerancji różnych dawek oraz postaci farmaceutycznych preparatu Vetira® w tej populacji.

Pacjenci i metody: Działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu odnotowywano i raportowano w ramach porejestracyjnego, otwartego, nierandomizowanego, wielośrodkowego badania obserwacyjnego przeprowadzonego na 1828 chorych na padaczkę, u których preparat zastosowano co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania.

Wyniki: W okresie średnio 122 ± 32 dni ujawniono 183 działania niepożądane u 56 pacjentów (13,06% badanej grupy) mogące mieć związek ze stosowaniem preparatu. Nie raportowano żadnego wcześniej nieopisanego dla preparatu oryginalnego działania niepożądanego. Trzy działania niepożądane, które wystąpiły u jednego pacjenta, oraz jedno ciężkie działanie niepożądane u innego pacjenta były przyczyną odstawienia leku.

Na ostatniej wizycie 97,3% pacjentów oceniło tolerancję preparatu jako dobrą lub bardzo dobrą, a żaden pacjent nie zgłosił złej tolerancji preparatu (obecność działań niepożądanych, trudno akceptowalny dyskomfort). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność i zmęczenie (odpowiednio 1,37% i 1,20% badanej populacji).

Wniosek: Generyczny preparat lewetyracetamu – Vetira® jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez leczonych ambulatoryjnie chorych na padaczkę.

Słowa kluczowe: lewetyracetam, padaczka, leczenie, bezpieczeństwo, tolerancja

ABSTRACT

Introduction: The Vetira® generic formulation of levetiracetam has been registered on the basis of pharmacokinetic studies that confirmed the compliance of its activity profile with the original formulation. However, before the registration of the clinical trials evaluating the safety and tolerability profile of the generic formulation have not been performed within the Polish population of patients diagnosed with epilepsy.

The aim of this study was to evaluate the safety and tolerability of different doses and formulations of the Vetira® in the population of Polish patients diagnosed with epilepsy.

Patients and Methods: Adverse reactions associated with the use of levetiracetam were recorded and reported in the post-marketing, open, non-randomized, multicenter, observational study conducted among 1828 patients diagnosed with epilepsy, in which the generic formulation was used for at least 14 days prior to study enrollment.

Results: During mean of 122 ± 32 days of observation 183 adverse events possible related to the use of Vetira® were reported in 56 patients (3.06% of the study group). All adverse events were previously described for the original preparation. Three adverse events that occurred in one patient and severe one reported in another patient were resulted in dropouts.

On the last visit of the study, 97.3% of patients esteemed the tolerability of Vetira® as good or very good, and any patient reported its poor tolerance (the presence of adverse events, non-acceptable discomfort). The most commonly reported adverse events were somnolence and fatigue (1.37% and 1.20% of the study population, respectively).

120-day adherence to Vetira® formulation was estimated at 79.7%.

Conclusion: The Vetira® generic formulation levetiracetam is safe and well tolerated by patients diagnosed with epilepsy in outpatient clinics.

Key words: levetiracetam, epilepsy, treatment, safety, tolerance

WSTĘP

Lewetyracetam jest pochodną pirolidonu – S-enancjomerem amidu kwasu α -etylo-2-oksyo-1-pirolidyno-octowego. Związek ten należy do nowszych leków przeciwpadaczkowych. Profil działania lewetyracetamu jest unikalny, a chemicznie substancja ta nie przypomina innych znanych leków przeciwpadaczkowych. Ponadto lewetyracetam charakteryzuje się liniową i niezmienną się w czasie farmakokinetyką. Jego mechanizm działania nie został w pełni poznany. W badaniach doświadczalnych *in vitro* zaobserwowano, że częściowo hamuje on prądy jonów wapnia typu N oraz zmniejsza uwalnianie jonów Ca^{2+} z neuronów. Dodatkowo, częściowo znosi hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę, indukowane przez cynk i β -karboliny. W tkance mózgowej gryzoni lewetyracetam wiąże się z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A, które bierze udział w fuzji pęcherzyków i egzocytozie neurotransmiterów. Obserwowano również, że w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy siła działania przeciwpadaczkowego lewetyracetamu jest wprost proporcjonalna do stopnia jego powinowactwa do białka pęcherzyków synaptycznych 2A [1–5].

Wskazaniem do stosowania lewetyracetamu w monoterapii są napady padaczkowe częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione u pacjentów od 16. r.ż., z nowo rozpoznaną padaczką. W terapii wspomagającej lewetyracetam jest ponadto wskazany w napadach padaczkowych częściowych lub częściowo wtórnie uogólnionych u dzieci od 1. miesiąca życia i u dorosłych [6–10]. W politerapii lek ten jest wskazany w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z idiopatyczną padaczką uogólnioną [11, 12].

U młodzieży od 16. r.ż. i dorosłych chorych na padaczkę z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi leczenie lewetyracetamem w monoterapii rozpoczyna się od dawki 250 mg dwa razy na dobę, a po dwóch tygodniach zwiększa się ją do 500 mg dwa razy na dobę. Zależnie od skuteczności klinicznej dawkę można zwiększać o 250 mg dwa razy na dobę co dwa tygodnie do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej – 1500 mg [13].

W leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych i młodzieży między 12. a 17. r.ż. o masie ciała powyżej 50 kg, z rozpoznaniem padaczki z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pier-

wotnie uogólnionymi początkowa dawka terapeutyczna lewetyracetamu wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć już w pierwszym dniu leczenia. Zależnie od uzyskanej skuteczności klinicznej i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie w zależności od potrzeb klinicznych można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę o 500 mg dwa razy na dobę co 2–4 tygodnie [13].

U dzieci i młodzieży postać farmaceutyczną i dawkę należy dostosować do wieku i masy ciała. U niemowląt i dzieci poniżej 6. r.ż. zaleca się stosowanie lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego. Ponadto roztwór doustny należy stosować na początku leczenia u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg, zanim osiągnie się dawkę dostępną w postaci tabletek; ta postać jest również zalecana u pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki, lub kiedy wskazane jest stosowanie dawki poniżej 250 mg. Ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży poniżej 16. r.ż., w tej populacji lek stosuje się wyłącznie w terapii wspomagającej. Początkowa dawka terapeutyczna u niemowląt i dzieci do 6. r.ż. w postaci roztworu doustnego wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę i zależnie od skuteczności oraz tolerancji można ją zwiększyć do 30 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a zmiany stosowanego leku nie powinny przekraczać 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Jeżeli masa ciała dziecka przekroczy 50 kg, to dawkowanie leku jest takie samo jak u dorosłych.

Nowy preparat lewetyracetamu, Vetira®, podobnie jak preparat oryginalny, został zarejestrowany w Polsce w postaci tabletek zawierających 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg substancji czynnej (lewetyracetamu) oraz jako roztwór doustny zawierający 100 mg lewetyracetamu w 1 ml. Tabletki powlekane w dawkach 250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg zawierają również substancje pomocnicze w rdzeniu: krospowidon typu B, powion K30, bezwodną koloidalną krzemionkę i stearynian magnezu. Ponadto tabletki powlekane z dawką 250 mg zawierają substancje pomocnicze w otoczce, takie jak: hypromeloza, makrogol 400, dwutlenek tytanu (E171), oczyszczony talk i ingotylna lak (E 132); tabletki z dawką 500 mg zawierają: hypromelozę, makrogol 400, dwutlenek tytanu (E171), oczyszczony talk i żółty tlenek żelaza (E172); tabletki z dawką 750 mg: hypromelozę, makrogol 400, dwutlenek tytanu (E171), oczyszczony talk, żółcień pomarańczową (E110) i czerwony tlenek żelaza (E172); z dawką 1000 mg: hypromelozę, makrogol 400, dwutlenek tytanu (E171) i oczyszczony talk.

Produkt Vetira® został wprowadzony do obrotu aptecznego na podstawie badań farmakokinetycznych, które potwierdziły zgodność profilu jego działania z profilem preparatu oryginalnego. Nie przeprowadzono natomiast badań bezpieczeństwa i tolerancji tego preparatu. Informacje na temat możliwości wystąpienia działań niepożądanych leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta pochodzą z obserwacji z międzynarodowych wieloośrodkowych badań klinicznych oryginalnego preparatu lewetyracetamu (Keppra®). Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w czasie stosowania lewetyracetamu należą: senność, astenia, zmęczenie, infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zawroty głowy, bóle głowy [14–16], nerwowość/drażliwość, nudności [17], trombocytopenia [18], zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia [19], depresja, chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju [20], jadłowstręt [21], wrogość/agresywność [22]. Do innych częstych działań niepożądanych zalicza się zwiększenie masy ciała, pobudzenie, bezsenność, niepamięć, ataksję, drgawki, hiperkinezję, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunkę, dyspepsję, wymioty, wysypkę, wyprysk, świąd skóry, ból mięśni, przypadkowe urazy.

Działaniami niepożądanymi o nieznanym częstości przypadku oryginalnego preparatu lewetyracetamu odnotowanymi w czasie badań klinicznych były: leukopenia, neutropenia, pancytopenia, utrata masy ciała, nieprawidłowe zachowanie, uczucie gniewu, lęk, splątanie, omamy, zaburzenia psychotyczne, próby samobójcze, myśli samobójcze, samobójstwo, parestezje, dyskinezy, choreo-atetoza, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz γ -glutamylotranspeptydazy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, łysienie.

Ponieważ nowo wprowadzony na rynek preparat Vetira® zawiera taką samą substancję czynną (lewetyracetam) jak lek oryginalny (Keppra®), należy założyć, że oba preparaty mają zbliżoną skuteczność i podobny profil działań niepożądanych. Z drugiej strony różnice w składzie substancji pomocniczych mogą powodować wystąpienie odmienności w zakresie działań ubocznych i tolerancji tych leków.

Ponadto należy podkreślić, że wiele działań niepożądanych licznych leków stwierdzono dopiero po ich wprowadzeniu do obrotu, a nie w czasie badań klinicznych.

Dlatego celem niniejszego badania obserwacyjnego była ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji różnych dawek oraz postaci farmaceutycznych preparatu Vetira® w populacji polskich pacjentów chorujących na padaczkę.

PACJENCI I METODY

Porejestracyjne, otwarte, nierandomizowane, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie o charakterze obserwacyjnym przeprowadziło w warunkach ambulatoryjnych 188 lekarzy: neurologów, neurologów dziecięcych i epileptologów z całej Polski.

Zgodnie z protokołem grupę badaną stanowiło 1828 chorych z rozpoznaną zgodnie z kryteriami ICD-10 padaczką, u których minimum 14 dni przed włączeniem do badania rozpoczęto terapię lewetyracetamem (Vetira®, Adamed Sp. z o.o.). Obserwację prowadzono prospektywnie przez 122 ± 32 dni.

Badanie zostało przeprowadzone przez firmę Europharma Sp. z o.o. na zlecenie producenta leku Adamed Sp. z o.o. Opracowała ona protokół badania, przygotowała ankietę, zapewniła szkolenie w zakresie stosowania narzędzi badawczych, monitorowała przebieg badania oraz przygotowała bazę danych.

Decyzję o włączeniu leku i jego dawkowaniu lekarz prowadzący podejmował w oparciu o swoją wiedzę i doświadczenie kliniczne, niezależnie od decyzji o włączeniu pacjenta do badania. Jedynymi wstępnymi ograniczeniami dotyczącymi selekcji chorych były: konieczność wcześniejszego stosowania preparatu Vetira® (minimum 14 dni przed włączeniem do badania), nadwrażliwość na lewetyracetam lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu leczniczego, ciężka niewydolność nerek i ciężka niewydolność wątroby.

Rekrutacja do badania trwała od 24 maja 2012 r. do marca 2013 r. Protokół badania zakładał przeprowadzenie wizyty inicjującej (I) i 1–2 wizyt kontrolnych (wizyta II i III) w okresie maksymalnie 4 miesięcy, w zależności od indywidualnych wskazań klinicznych pacjenta. Wizyty prowadzone w ramach rutynowej kontroli nie powodowały zwiększenia kosztów ponoszonych przez NFZ.

W czasie I wizyty lekarz wypełniał ankietę zawierającą pytania o datę wizyty, dane demograficzne (wiek, płeć, miejsce zamieszkania: miasto/wieś) pacjenta, dane antropometryczne (masa ciała, wzrost, obwód talii) i wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego oraz akcji serca pacjenta, rozpoznanie podstawowe (padaczka z napadami częś-

ciowymi/padaczka z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi/padaczka z napadami mioklonicznymi/padaczka z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi), datę rozpoznania choroby, datę ostatniego napadu padaczkowego, zakres badań dodatkowych wykonanych u pacjenta przed zastosowaniem obecnego leczenia (EEG, badania laboratoryjne – aktywność AIAT, AspAT i GGTP, morfologia), dane na temat występowania chorób towarzyszących na podstawie kodów ICD-10, dane dotyczące wystąpienia urazu przed rozpoznaniem padaczki, wcześniejszego leczenia padaczki, aktualnej terapii przeciwpadaczkowej, aktualnie stosowanej dawki produktu Vetira®.

Formularz wizyt kontrolnych (II i III), poza ich datami, zawierał pytanie o kontynuację stosowania preparatu Vetira®, ewentualny powód przerwania leczenia (brak, niedostępność leku/brak odpowiedzi na leczenie/wystąpienie działań niepożądanych, które w ocenie pacjenta mogły być spowodowane lekiem i spowodowały odmowę kontynuacji leczenia/wystąpienie ogólnoustrojowej reakcji alergicznej po podaniu leku/inne), zgłoszone przez chorego zdarzenia niepożądane (wskazujące na konieczność wypełnienia załącznika działania/zdarzenia niepożądanego), aktualną dawkę, aktualną masę ciała pacjenta, obwód talii, ciśnienie tętnicze i akcję serca, a także dane dotyczące wystąpienia napadu padaczkowego w okresie od ostatniej wizyty i nowych chorób towarzyszących oraz zmian farmakoterapii, zmian farmakoterapii padaczki, wykonanych badań dodatkowych (EEG, badania laboratoryjne – aktywność AIAT, AspAT i GGTP, morfologia) oraz ewentualnych zmian tych parametrów.

Bezpieczeństwo stosowania badanego leku było oceniane na podstawie raportowania wszystkich działań niepożądanych, jakie wystąpiły od momentu jego włączenia oraz w trakcie badania obserwacyjnego. Lekarz był zobowiązany do wypełnienia zgłoszenia tego działania z podaniem jego charakterystyki, ciężkości, podjętego działania, domniemanego związku ze stosowaniem

preparatu Vetira®. Ponadto w pięciostopniowej skali (1 – obecne nasilone działania niepożądane, nasilony dyskomfort, 2 – obecne znaczne działania niepożądane, 3 – akceptowalny dyskomfort, 4 – nieznaczny dyskomfort, ogólnie dobra tolerancja, 5 – bardzo dobra tolerancja leku) określano subiektywną tolerancję leku przez chorego.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W ramach prowadzonej analizy dokonano oceny liczby pacjentów eksponowanych na preparat Vetira® i charakterystyki demograficznej badanej grupy, dawek stosowanego leku i innych preparatów stosowanych w leczeniu padaczki oraz aktualnego nasilenia objawów choroby i struktury chorób towarzyszących.

Ponadto analizowano częstość występowania działań niepożądanych i przyczyny przerwania terapii oraz subiektywną tolerancję leku przez pacjenta.

Zmiany ocenianych parametrów w czasie badania oraz różnice między podgrupami były analizowane z zastosowaniem testu t-Studenta, testu χ^2 i χ^2 dla trendu.

Dane jakościowe przedstawiono jako wartości odsetkowe, a dane ilościowe jako wartości średnie z odchyleniami standardowymi i zakresem wartości. Za istotne statystycznie uznano wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

Grupę badaną, którą uwzględniono w analizie, stanowiło 1828 chorych na padaczkę leczonych generycznym preparatem lewetyracetamu – Vetira®.

Charakterystyka badanej grupy
47,6% badanej grupy stanowiły kobiety. W badanej grupie występowała nadreprezentacja mieszkańców miast. 2,2% badanych miało poniżej 10 lat, 6,1% 10–18 lat, natomiast 3,3% – powyżej 70 lat (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej – 1828 pacjentów z rozpoznaną padaczką leczonych preparatem Vetira®.

Wiek (lata)	42,0 ± 16,6 (zakres: 2–82)
Grupy wiekowe (%):	
< 10 lat	2,2
10–18 lat	6,1

19–30 lat	17,7
31–40 lat	19,2
41–50 lat	18,3
51–60 lat	21,0
61–70 lat	12,2
71–80 lat	2,6
> 80 lat	0,7
Płeć:	
męska	52,4
żeńska	47,6
Miejsce zamieszkania:	
wieś (%)	24,9
miasto (%)	75,1
Wysokość ciśnienia tętniczego	
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	121,1 ± 17,3
< 140 mmHg (%)	84,6
≥ 140 mmHg (%)	15,4
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	78,2 ± 7,9
< 90 mmHg (%)	89,8
≥ 90 mmHg (%)	10,2
Wskazanie do zastosowania preparatu Vetira®:	
padaczka z napadami częściowymi (%)	31,4
padaczka z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi (%)	49,6
padaczka z napadami mioklonicznymi (%)	6,8
padaczka z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi (%)	17,7
Czas trwania choroby (lata):	
12,3 ± 12,4	
< 3 miesięcy (%)	9,6
3–6 miesięcy (%)	2,0
7–12 miesięcy (%)	3,9
1–2 lata (%)	7,4
3–5 lat (%)	14,9
> 5 lat (%)	62,2
Czas od wystąpienia ostatniego napadu padaczkowego (dni)	
60 ± 95	
Odsetek pacjentów, u których przed zastosowaniem preparatu Vetira® wykonano EEG (%)	
79,9	
Odsetek pacjentów, u których przed zastosowaniem preparatu Vetira® wykonano badania laboratoryjne (%):	
48,9	
oznaczenie aktywności AIAT (%)	80,4
oznaczenie aktywności AspAT (%)	79,5
oznaczenie aktywności GGTP (%)	29,0
morfologia (%)	91,1
Odsetek pacjentów, u których przed rozpoznaniem padaczki doszło do urazu OUN (%)	
15,1	
Choroby towarzyszące (%):	
33,2	
nadciśnienie tętnicze (%)	47,4
cukrzyca (%)	11,2
dyslipidemia (%)	19,1

choroba wieńcowa (%)	5,9
stan po udarze mózgu (%)	21,1
depresyjne zaburzenia zachowania (%)	1,3
dziecięce porażenie mózgowie (%)	2,6
halucynozą organiczną (%)	2,3
klasterowe bóle głowy (%)	1,1
majaczenie (%)	0,7
następstwa krwotoku podpajęczynówkowego (%)	2,3
niedociśnienie tętnicze (%)	0,7
niedoczynność tarczycy (%)	1,3
przepuklina mózgowa (%)	0,7
rak okrężnicy (%)	1,3
rak płuca (%)	1,9
tętniak tętnicy mózgowej (%)	1,1
tiki przemijające (%)	0,7
upośledzenie umysłowe głębokie (%)	4,0
upośledzenie umysłowe umiarkowane (%)	0,7
upośledzenie umysłowe lekkie (%)	4,6
wiotkie porażenie kończyn dolnych (%)	1,1
wrodzona wada rozwojowa mózgu (%)	2,0
wrodzone zniekształcenie mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego (%)	0,7
zaburzenia aktywności i uwagi (%)	1,1
zaburzenia układu przedsionkowego (%)	0,7
zakrzepowe zapalenie żył (%)	0,7
zespół Downa (%)	0,7
zespół nadpobudliwości ruchowej (%)	1,1
zespół tętnicy kręgowo-podstawnej (%)	1,1
zwrodnienie kręgosłupa szyjnego (%)	1,3
Odsetek pacjentów stosujących farmakoterapię przed włączeniem produktu Vetira® (%):	96,2
monoterapia (%)	45,0
politerapia (%)	55,0
Odsetek pacjentów stosujących leki:	
karbamazepina (%)	52,4
lamotrygina (%)	20,1
walproinian (%)	61,1
topiramát (%)	16,6
okskarbazepina (%)	9,2
klonazepam (%)	5,5
piracetam (%)	1,2
gabapentyna (%)	6,6
fenytoina (%)	2,8
tiagabina (%)	1,2
fenobarbital (%)	0,5
primidon (%)	0,5

Odsetek pacjentów stosujących produkt Vetira®:	
w monoterapii (%)	22,5
w politerapii (%)	77,5
Odsetek pacjentów stosujących w politerapii z produktem Vetira®:	
karbamazepinę (%)	35,8
lamotryginę (%)	7,9
walproinian (%)	59,4
topiramat (%)	5,9
okskarbazepinę (%)	5,9
klonazepam (%)	3,4
piracetam (%)	0,6
gabapentynę (%)	3,1
fenytoinę (%)	0,6
tiagabinę (%)	0,6
fenobarbital (%)	0,6
Odsetek pacjentów stosujących produkt Vetira® w dawce:	
3000 mg (%)	2,4
2500 mg (%)	0,4
2000 mg (%)	9,0
1500 mg (%)	10,7
1000 mg (%)	38,9
750 mg (%)	5,0
500 mg (%)	26,6
250 mg (%)	7,0

W populacji dorosłych u 42,4% zdiagnozowano nadwagę, a u 14,9% otyłość. Ponadto otyłość trzewną stwierdzono u 54,3% kobiet i 56,2% mężczyzn.

U 15,1% badanych doszło w przeszłości do urazu ośrodkowego układu nerwowego.

Najczęściej preparat Vetira® stosowano u pacjentów z rozpoznaniem padaczki z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi (49,6%), a najrzadziej u osób ze zdiagnozowaną padaczką z napadami mioklonicznymi (6,8%). Średni czas trwania choroby wynosił $12,3 \pm 12,4$ roku. Przed zastosowaniem aktualnej farmakoterapii leczonych z powodu padaczki było 96,2% badanych, w tym u 45% stosowano monoterapię. Strukturę leków stosowanych przed zastosowaniem aktualnego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

W momencie włączenia do badania u 77,5% pacjentów preparat Vetira® stosowano w politerapii, najczęściej

z walproinianem i karbamazepiną. 38,9% badanych stosowało preparat Vetira® w dawce 1000 mg. EEG przed zastosowaniem aktualnej farmakoterapii wykonano u 79,9% pacjentów, a badania laboratoryjne u 48,9% (tab. 1).

U 33,2% pacjentów występowały przewlekłe choroby towarzyszące, w tym najczęściej nadciśnienie tętnicze (47,4%) i stan po udarze mózgu (21,1%). Częstość występowania pozostałych schorzeń towarzyszących przedstawiono w tabeli 1.

KONTYNUACJA UDZIAŁU W BADANIU I STOSOWANIA PREPARATU VETIRA® ORAZ OBSERWOWANE ZMIANY

Na wizytę II, średnio po 60 ± 23 dniach, zgłosiło się 1804 pacjentów (98,7% obserwowanej grupy). 1,1% pacjentów zaprzestało stosowania preparatu Vetira® między I a II wizytą, z czego 40% z powodu działań niepożąda-

nych, które w ocenie pacjenta mogły być wywołane przez lek i spowodowały odmowę kontynuacji leczenia, 40% z powodu wystąpienia ogólnoustrojowej reakcji alergicznej po podaniu leku, a 20% z innych przyczyn.

Wizytę III, średnio po 63 ± 27 dniach od wizyty II, odbyło 1740 pacjentów (95,2% obserwowanej grupy). Między wizytą II a III stosowania preparatu Vetira® zaprzestało 1,1% badanej grupy, z czego 60% z powodu działań niepożądanych, które w ocenie pacjenta mogły być wywołane przez lek i spowodowały odmowę kontynuacji leczenia, a 40% z powodu braku odpowiedzi na leczenie.

Na wizycie II u 0,4% obserwowanej grupy zmniejszono dawkę preparatu Vetira®, a u 46,8% zwiększono ją. Na wizycie III odsetki te wynosiły odpowiednio 1,3% i 24,8%. Między wizytą I a II napad padaczkowy wystąpił u 39,7% obserwowanej populacji, a między II a III u 23,1%.

Na wizycie II leczenie preparatami stosowanymi w politerapii z produktem Vetira® zmodyfikowano u 50,3% pacjentów, a na wizycie III – u 27,5%. W tym na wizycie II najczęściej odstawiono takie preparaty, jak: topiramát, okskarbazepina i fenytoina, a na wizycie III: okskarbazepina, karbamazepina i topiramát (tab. 2).

Tabela 2. Zmiany ocenianych parametrów na poszczególnych wizytach.

	Wizyta II	Wizyta III
Odsetek pacjentów, u których dokonano zmiany dawki preparatu Vetira® (%):	47,2	26,1
zmniejszono dawkę (%)	0,4	1,3
zwiększono dawkę (%)	46,8	24,8
Odsetek pacjentów, u których masa ciała się zwiększyła (%)	31,4	28,2
Odsetek pacjentów, u których masa ciała się zmniejszyła (%)	23,1	19,2
Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad padaczkowy (%)	39,7	23,1
Odsetek pacjentów, u których rozpoznano nowe schorzenia przewlekłe (%)	0,7	0
Odsetek pacjentów, u których zmieniono leczenie padaczki (%)	50,3	27,5
Odstawiono:		
karbamazepinę (%)	2,7	1,4
lamotryginę (%)	0,0	1,1
walproinian (%)	3,0	0,7
topiramát (%)	10,0	1,4
okskarbazepinę (%)	9,5	2,6
gabapentynę (%)	3,6	0,0
fenytoinę (%)	8,3	0,0
Włączono:		
karbamazepinę (%)	33,3	16,6
lamotryginę (%)	33,3	16,6
klonazepam (%)	0,0	50,0
gabapentynę (%)	33,3	0,0
tiagabinę (%)	0,0	16,6
Zmieniono dawkę:		
karbamazepiny (%)	1,8	5,4
lamotryginy (%)	0,0	1,2
walproinianu (%)	1,1	0,7
gabapentyny (%)	3,6	3,6

Odsetek pacjentów, u których wykonano badania laboratoryjne:		
oznaczenie aktywności AIAT (%)	19,9	17,0
oznaczenie aktywności AspAT (%)	19,2	17,9
oznaczenie aktywności GGTP (%)	5,3	6,0
morfologię (%)	21,0	18,1
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmiany w stosunku do wcześniej wykonanych badań (%)	2,8	0,8
Odsetek pacjentów, u których od ostatniej wizyty wykonano EEG (%)	17,6	19,9
Odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmiany w stosunku do wcześniej wykonanego badania (%)	46,8	64,0
Odsetek pacjentów, u których stwierdzone zmiany EEG mogą świadczyć o poprawie (%)	91,9	93,0
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali stosowania preparatu Vetira® (%)	1,1	1,1
Przyczyna przerwania stosowania preparatu Vetira®:		
wystąpienie działań niepożądanych, które w ocenie pacjenta mogły być spowodowane lekiem i poskutkowały odmową kontynuacji leczenia (%)	40,0	60,0
brak odpowiedzi na leczenie (%)	0	40,0
wystąpienie ogólnoustrojowej reakcji alergicznej po podaniu leku (%)	40,0	0
inne (%)	20,0	0

Kontrolne badania laboratoryjne na wizycie II wykonano u 24,4%, a na wizycie III – u 20,7% obserwowanej grupy. Zmiany w stosunku do wcześniej wykonanych badań odnotowano odpowiednio u 2,8% i 0,8%. Kontrolne badanie EEG wykonano u 17,6% i 19,9%, a zmiany mogące świadczyć o poprawie stwierdzono odpowiednio u 91,9% i 93% (tab. 2).

Pozostałe zmiany zaobserwowane w trakcie badania przedstawiono w tabeli 2. Średni czas obserwacji wyniósł 122 dni (zamiast zaplanowanych pierwotnie 120).

Czas okresu obserwacji i adherencja

Dla 371 pacjentów łączny okres obserwacji był krótszy od założonego okresu 120-dniowego (z 15-dniowym okresem tolerancji). Średni czas obserwacji wyniósł 122 ± 32 dni. Tym samym 120-dniową adherencję dla preparatu Vetira® w badanej grupie można oszacować na 79,7% u chorych leczonych z powodu padaczki.

Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem generycznego preparatu lewetyracetamu – Vetira®

Łącznie zgłoszono 183 działania niepożądane (tab. 3), które wystąpiły u 56 pacjentów – 3,06% badanej populacji. U 44 chorych wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane. Odnotowano 4 raportowane działania niepożądane, które miały charakter ciężki (w tym trzy wystąpiły u jednego chorego) i były przyczyną odstawienia leku, 30 zaś miało charakter umiarkowanych, a 149 – łagodnych działań niepożądanych.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były senność i zmęczenie. Zgłosiło je odpowiednio 25 (1,37%) i 22 (1,20%) pacjentów uczestniczących w badaniu. Pozostałe występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli 3. Nie raportowano żadnego wcześniej nieopisanego dla preparatu oryginalnego działania niepożądanego.

W trakcie wizyty I 56 pacjentów (3,06%) zgłosiło 183 działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Vetira®, w tym 44 zgłosiło więcej niż jedno działanie niepożądane (tab. 3). U jednego chorego zaraportowano 3 ciężkie działania niepożądane (wyprysk, wysypkę i świąd skóry), które były przyczyną przerwania stosowania leku. Poza tym przypadkiem lek odstawiono również u jednego pacjenta, u którego wystąpił zespół Stevensa-Johnsona, oceniony jako umiarkowanie nasilone działanie niepożądane, oraz u jednego pacjenta, u którego raportowano wrogość/agresywność i nerwowość/drażliwość o umiarkowanym nasileniu, a także u jednego pacjenta, który zgłosił senność i infekcję o umiarkowanym nasileniu.

Na wizycie II utrzymywanie się działań niepożądanych zaraportowanych na wizycie I zgłaszało 53 pacjentów, jedno z tych działań (zmęczenie) zostało ocenione jako ciężkie i było przyczyną odstawienia leku. Stosowania leku zaprzestano również u 2 pacjentów z powodu działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu (u jednego były to dwa działania niepożądane – senność i zaburzenia koncentracji, a u drugiego trzy działania niepożądane – pobudzenie, chwiejność emocjonalna/zmiany

Tabela 3. Działania niepożądane zgłoszone i związane ze stosowaniem preparatu Vetira® w grupie 1828 chorych na padaczkę w czasie 122 ± 32-dniowej obserwacji.

Działanie niepożądane	N	(%)
łącznie	183	
senność	25	1,37
zmęczenie	22	1,20
nerwowość/drażliwość	16	0,88
chwiejność emocjonalna/zmiany nastroju	14	0,77
zawroty głowy	12	0,66
zaburzenia koncentracji	10	0,55
pobudzenie	9	0,49
astenia	8	0,44
bezsenna	7	0,38
lęk	7	0,38
nudności	5	0,27
bóle głowy	4	0,22
drżenie	4	0,22
zaburzenia myślenia	4	0,22
przyrost masy ciała	4	0,22
depresja	3	0,16
nieprawidłowe zachowanie	3	0,16
uczucie gniewu	3	0,16
wrogość/agresywność	3	0,16
ataksja	3	0,16
dyspepsja	2	0,11
zaburzenia osobowości	2	0,11
infekcje	2	0,11
zaburzenia pamięci	2	0,11
świąd skóry	1	0,05
wyprysk	1	0,05
wysypka	1	0,05
zespół Stevensa–Johnsona	1	0,05
hiperkineza	1	0,05
nasilony kaszel	1	0,05
przypadkowe urazy	1	0,05
splątanie	1	0,05
wzrost aktywności enzymów wątrobowych	1	0,05

U 44 chorych obserwowano więcej niż jedno działanie niepożądane.

nastroju oraz nerwowość/drażliwość). Nie zgłoszono żadnych nowych działań niepożądanych.

Na wizycie III 6 chorych zgłosiło utrzymywanie się rapor-

towanych na poprzednich wizytach 8 działań niepożądanych, których nasilenie oceniono jako łagodne. Żadne z nich nie było przyczyną przerwania stosowania preparatu Vetira®.

Tabela 4. Subiektywna ocena tolerancji preparatu Vetira® w grupie 1828 chorych na padaczkę.

	I wizyta (%)	II wizyta (%)	Ostatnia wizyta (%)
Subiektywna ocena tolerancji			
obecne nasilone działania niepożądane, nasilony dyskomfort	0,2	0,0***	0,0***
obecne znaczne działania niepożądane	0,2	0,0***	0,0***
akceptowalny dyskomfort	7,9	4,2***	2,7***
nieznaczny dyskomfort, ogólnie dobra tolerancja	27,0	22,2***	17,1***
bardzo dobra tolerancja leku	64,7	73,6***	80,2***

***p < 0,001: W2 i W3 vs W1.

Tolerancja preparatu Vetira®

Złą tolerancję preparatu Vetira® zgłosiło 0,2% badanych. Natomiast 91,7% badanych oceniło tolerancję preparatu Vetira® jako bardzo dobrą lub dobrą (tab. 4).

Na kolejnych wizytach odpowiednio 64,7%, 73,6% i 80,2% pacjentów oceniło tolerancję preparatu Vetira® jako bardzo dobrą. Zmniejszyła się również istotnie odsetek badanych zgłaszających nasilony dyskomfort, odpowiednio 0,2%, 0% i 0% (tab. 4).

DYSKUSJA

Analiza wyników przeprowadzonego badania pokazała, że częstość występowania działań niepożądanych u chorych stosujących preparat Vetira® przez 122 dni wynosiła 10,01%, a struktura tych działań była podobna do tych obserwowanych w czasie stosowania preparatu oryginalnego (Keppra®). Nie odnotowano żadnego wcześniej nieopisanego działania niepożądane. Cztery działania niepożądane, w tym trzy, które wystąpiły u jednego pacjenta, zaraportowano jako ciężkie.

Jak wspomniano powyżej, najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w czasie badań klinicznych oryginalnego preparatu lewetyracetamu były: senność, astenia, zmęczenie, infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zawroty głowy i bóle głowy [14–16].

W prezentowanym badaniu w czasie 122-dniowej obserwacji senność i zmęczenie występowały odpowiednio u 1,37% i 1,20% obserwowanej populacji, zawroty głowy raportowano u 0,66% badanych, a astenię i bóle głowy u 0,44% i 0,22%. Częstość występowania senności, zmęczenia i bólów głowy była znacznie niższa niż w leczonej lewetyracetamem populacji tajwańskiej (odpowiednio 1,37% vs 40,4%, 1,20% vs 14,9% i 0,22% vs 10,6%) [16]. Częstość występowania senności i zmęczenia w pre-

zentowanym badaniu była również znacznie niższa niż w badaniu chińskim, w którym wzięło udział 200 pacjentów (odpowiednio 1,37% vs 17,5% i 1,20% vs 7,8%) [18]. Ponadto w cytowanym badaniu u 9,7% chorych leczonych lewetyracetamem odnotowano zmniejszenie się liczby płytek krwi [18] – tego działania niepożądanego nie obserwowano w niniejszym badaniu, ale może to wynikać zarówno z różnic rasowych, jak i z rzadkiego wykonywania oceny morfologii krwi, tak przed leczeniem, jak i w jego trakcie w obserwowanej populacji. Wydaje się, że różnice rasowe reakcji na lewetyracetam nie wyjaśniają dysproporcji w częstości występowania działań niepożądanych tego leku, ponieważ w badaniu przeprowadzonym wśród 1422 szwedzkich pacjentów z rozpoznaniem padaczki leczonych lewetyracetamem bóle głowy występowały u 25% badanych, senność występowała u 23%, astenia – u 22,6%, a zmęczenie występowało u 18,9% [18], czyli znacznie częściej niż w obserwowanej w niniejszym badaniu polskiej populacji chorych na padaczkę. Ponadto w tym badaniu u 26,6% odnotowano infekcje, które w prezentowanym badaniu raportowano u 0,11% obserwowanej grupy. Ta ostatnia różnica może wynikać z interpretacji przez lekarzy tego objawu jako niezwiązanego bezpośrednio ze stosowanym leczeniem. Również w fińskim badaniu z udziałem 79 pacjentów stosujących lewetyracetam senność i zmęczenie występowały u > 5% badanych. Z częstością powyżej > 5% w badaniu tym występowały również grypa, zapalenie nosa i gardła [18], które w prezentowanym badaniu występowały z częstością 0,11%, oraz drażliwość i nudności. Te ostatnie odnotowano u 0,88% i 0,27% obserwowanych, czyli znacznie rzadziej niż w badaniu fińskim. Także w hiszpańskim badaniu SKATE zaobserwowano kilkakrotnie większą częstość występowania senności, zmęczenia i zawrotów głowy (odpowiednio 11,7% vs 1,37%, 5,8% vs 1,20% i 3,5% vs 0,66%) [23]. Częstość występowania senności, astenii, infekcji oraz zmęczenia

w prezentowanym badaniu była również znacznie niższa niż w badaniach klinicznych II/III fazy (odpowiednio 14,8% vs 1,37%, 14,7% vs 0,44%, 13,4% vs 0,11% i 8,8% vs 1,20%) [24].

Wyniki niektórych badań wskazują również na wzrost ryzyka występowania psychopatologicznych działań niepożądanych w czasie stosowania lewetyracetamu. U 1,7% chorych na padaczkę z upośledzoną zdolnością uczenia się podczas terapii lewetyracetamem obserwowano rozwój choroby afektywnej, u 7,6% – agresywne zachowania, a u 1,7% – chwiejny nastrój [25]. W obserwowanej populacji depresję raportowano u 0,16% pacjentów, lęk u 0,38%, wrogość i agresywne zachowania u 0,16%, a chwiejność emocjonalną u 0,77%. Różnice te mogą być uwarunkowane specyfiką badanej grupy w cytowanej pracy. Nie można również wykluczyć wpływu zbyt krótkiego czasu obserwacji, ponieważ w otwartym badaniu III fazy, w którym mediana obserwacji wynosiła 2,1 roku, częstość występowania depresji w grupie stosujących lewetyracetam wynosiła 7,4%, a lęku 3,2%. Również częstość występowania nerwowości była większa niż w prezentowanym badaniu (3,7% vs 0,88%) [22].

Przyrost masy ciała jako działanie niepożądane raportowano u 0,22% obserwowanych chorych. Jednak wydaje się, że częstość występowania tego działania może być niedoszacowana, ponieważ na II wizycie masę ciała wyższą niż na I wizycie odnotowano u 31,4% obserwowanej grupy, a na III wizycie wyższą niż na wizycie II – u 28,2%. To założenie potwierdzają częściowo wyniki randomizowanego badania z udziałem ponad 900 chorych na padaczkę leczonych lewetyracetamem, w którym istotny klinicznie przyrost masy ciała (> 7%) stwierdzono u 4,5% obserwowanej grupy [26].

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych tylko przez czterech chorych świadczy o bardzo dobrej tolerancji preparatu Vetira®. Jest to wynik porównywalny z uzyskanym w jednym z badań, w którym stosowano oryginalny preparat lewetyracetamu [16] i około siedmiokrotnie niższy niż opisano w innym badaniu [20]. Jednak odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych w niniejszym badaniu, był dziesięciokrotnie niższy niż w badaniu obserwacyjnym trwającym rok, z udziałem 98 chorych [27]. W prezentowanym badaniu odnotowano także zdecydowanie niższą niż w innych otwartych badaniach, w których stosowano lewetyracetam, częstość zgłaszania przez pacjentów działań niepożądanych [17, 18, 22, 28–30]. Dobrą tolerancję preparatu Vetira® potwierdzają również wyniki jej subiektywnej oceny przez pacjentów (na III wi-

zycie 97,3% badanych oceniało ją jako dobrą lub bardzo dobrą, a żaden nie ocenił jej jako złej).

Należy wspomnieć, że w niektórych badaniach w czasie stosowania preparatów generycznych lewetyracetamu obserwowano większą częstość występowania napadów padaczkowych niż w czasie stosowania leku oryginalnego. Jednak, jak stwierdzono, było to raczej efektem stosowania politerapii [28].

Podobnie jak w innych badaniach [15, 29–31] w miarę stosowania leczenia zmniejszała się częstość zgłaszania działań niepożądanych oraz malał odsetek osób, u których występowały napady padaczkowe.

Należy zwrócić uwagę, że badanie obserwacyjne poza zaletami, takimi jak uzyskanie danych odzwierciedlających codzienną praktykę kliniczną, ma również ograniczenia, np. włączenie chorych z rozpoznaniem padaczki bez względu na jej etiologię i udział w badaniu wielu lekarzy z różnym doświadczeniem w przeprowadzaniu badań klinicznych, co mogło wpłynąć na precyzyjność przeprowadzonego wywiadu, a także interpretację zgłaszanych działań niepożądanych. Jednak ograniczenia te nie zmniejszają wartości przeprowadzonego badania i nie wpływają na wiarygodność wypływających z niego wniosków.

WNIOSKI

Vetira®, generyczny preparat lewetyracetamu, jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez chorych na padaczkę leczonych w warunkach ambulatoryjnych.

PISMIENICTWO

1. Janz R, Goda Y, Geppert M et al. SV2A and SV2B function as redundant Ca²⁺ regulators in neurotransmitter release. *Neuron* 2003; 24: 1003-1016.
2. Lynch B, Lambeng N, Nocka K et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-9866.
3. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707-724.
4. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J et al. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353: 191-206.
5. Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 232(2-3): 147-58.
6. Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5(Suppl 1): S51-55.

7. Devinsky O, Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord* 2003; 5(Suppl 1): S27-31.
8. Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 4): 31-35.
9. Beran RG, Berkovic SF, Black AB et al. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. *Epilepsy Res* 2005; 63: 1-9.
10. Glauser TA, Dulac O. Preliminary efficacy of levetiracetam in children. *Epileptic Disord* 2003; 5(Suppl 1): S45-50.
11. Kaminski RM, Matagne A, Patsalos PN et al. Benefit of combination therapy in epilepsy: a review of the preclinical evidence with levetiracetam. *Epilepsia* 2009; 50: 387-397.
12. Lyseng-Williamson KA. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs* 2011; 25: 901-905.
13. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD001901 [online: doi: 10.1002/14651858.CD001901.pub2].
14. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-242.
15. Steinhoff BJ, Somerville ER, Van Paesschen W et al. The SKATE study: an open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 76: 6-14.
16. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 72-81.
17. Peltola J, Coetzee C, Jiménez F et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 406-414.
18. Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009; 50: 398-405.
19. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611-1613.
20. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 296-303.
21. Hadjikitou S, Pickersgill TP, Smith PE. Drug points: Weight loss associated with levetiracetam. *BMJ* 2003; 327: 905.
22. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004; 13: 55-57.
23. Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B et al. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res* 2003; 53: 57-64.
24. Salas-Puig J, Serratos JM, Viteri C et al.; Grupo Español del Estudio SKATE: [Safety of levetiracetam as adjunctive therapy in epilepsy: the SKATE trial in Spain]. *Rev Neurol* 2004; 38: 1117-1122.
25. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 415-424.
26. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2012; 53: 111-119.
27. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 131-135.
28. Gidal BE, Sheth RD, Magnus L et al. Levetiracetam does not alter body weight: analysis of randomized, controlled clinical trials. *Epilepsy Res* 2003; 56: 121-126.
29. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 810-815.
30. Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD. An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day(-1) in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 141-149.
31. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 77-89.

Adres do korespondencji:

Piotr Czapiński
Centrum Leczenia Padaczki i Migreny
31-209 Kraków, ul. Fieldorfa Nila 14/JU-4
tel.: (12) 623 09 13
e-mail: epilepsy@vp.pl