**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml conţine levetiracetam 100 mg.

Fiecare 5 ml conţine levetiracetam 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conţine sodiu 19 mg

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Soluţie limpede, incoloră

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Levetiracetam Hospira este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulţi şi adolescenţi cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Levetiracetam Hospira este indicat ca terapie adăugată

* în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară la pacienţi epileptici adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 4 ani.
* în tratamentul crizelor mioclonice la pacienţi cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă, adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.
* în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice primar generalizate, la pacienţi cu Epilepsie Generalizată Idiopatică, adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluţie perfuzabilă este o alternativă pentru pacienţii la care administrarea orală este temporar imposibilă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Tratamentul cu levetiracetam poate fi început fie prin administrare orală, fie prin administrare intravenoasă.

Conversia către sau de la administrarea orală către administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală şi frecvenţa de administrare trebuie păstrate.

*Crize convulsive parţiale*

Doza recomandată pentru monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani) şi cea pentru terapia adăugată este aceeaşi, precum este indicat mai jos.

*Toate indicaţiile*

*Adulţi (≥18 ani) şi adolescenţi (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau peste*

Doza terapeutică iniţială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul din prima zi. Cu toate acestea, se poate administra o doză iniţială mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuate de către medic a efectelor de reducere a frecvenţei crizelor convulsive, comparativ cu potenţialele reacţii adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

În funcţie de răspunsul clinic şi de tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creştere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg de două ori pe zi, la fiecare două până la patru săptămâni.

*Adolescenţi (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg şi copii începând cu vârsta de 4 ani*

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare şi concentraţie, în funcţie de vârstă, de greutate şi doză. Vedeţi secţiunea *Copii şi adolescenţi* pentru ajustări ale dozelor în funcţie de greutate.

Durata tratamentului

Nu există experienţă legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pe o perioadă mai mare de 4 zile.

Întreruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulţi şi adolescenţi cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie să depăşească 10 mg/kg- de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici (65 de ani şi peste)*

La pacienţii vârstnici cu disfuncţie renală se recomandă ajustarea dozei (vezi, mai jos, „Insuficienţă renală”).

*Insuficienţă renală*

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcţia renală.

Pentru pacienţii adulţi se ia în considerare următorul tabel şi se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (Clcr) pacientului, exprimat în ml/min. Clcr exprimat în ml/min poate fi estimat la adulţi şi adolescenţi cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentraţia creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

[140‑vârsta (ani)] x greutatea (kg)

Clcr (ml/minut) = ----------------------------------------- (x 0,85 pentru femei)

72 x creatinina plasmatică (mg/dl)

Apoi Clcr este ajustat în funcţie de suprafaţa corporală (SC) după cum urmează:

Clcr (ml/minut)

Clcr (ml/minut/1,73 m2) = ---------------------------- x 1,73

SC subiect (m2)

Ajustarea dozei la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu greutate de peste 50 kg, cu insuficienţă renală:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grup | Clearance-ul creatininei  (ml/minut şi 1,73m2) | Doze şi frecvenţă |
| Funcţie renală normală | > 80 | 500 până la 1500 mg de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală uşoară | 50‑79 | 500 până la 1000 mg de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală moderată | 30‑49 | 250 până la 750 mg de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală severă | < 30 | 250 până la 500 mg de două ori pe zi |
| Pacienţi cu boală renală în stadiu terminal care efectuează şedinţe de dializă(1) | - | 500 până la 1000 mg o dată pe zi(2) |

(1) În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 750 mg.

(2) După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 250 mg până la 500 mg.

La copii cu insuficienţă renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcţiei renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcţia renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulţi cu insuficienţă renală.

Pentru adolescenţi tineri şi copii, Clcr exprimat în ml/min şi 1,73 m2 poate fi evaluat din determinarea creatinemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formula Schwartz):

Înălţime (cm) x ks

Clcr (ml/minut și 1,73 m2) = ------------------------------------

Creatinină plasmatică (mg/dl)

ks= 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani şi adolescenţi de sex feminin; ks= 0,7 pentru adolescenţii de sex masculin

Ajustarea dozei la pacienţii copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficienţă renală:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grup | Clearance-ul creatininei  (ml/minut și 1,73 m2) | Doze şi frecvenţă |
| Copii începând cu vârsta de 4 ani şi adolescenţi cu greutatea sub 50 kg |
| Funcţie renală normală | > 80 | 10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală uşoară | 50‑79 | 10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală moderată | 30‑49 | 5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi |
| Insuficienţă renală severă | < 30 | 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi |
| Pacienţi cu boală renală în stadiu terminal care efectuează şedinţe de dializă | -- | 10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi (1)(2) |

1. În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).
2. După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficienţa renală. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreţinere atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min şi 1,73 m2.

Copii şi adolescenţi

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare şi concentraţie, în funcţie de vârstă, de greutate şi doză.

*Monoterapie*

Siguranţa şi eficacitatea levetiracetam în monoterapie la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

*Adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste, cu crize convulsive parţiale cu sau fără generalizare secundară, cu epilepsie nou diagnosticată*

Vă rugăm să consultaţi punctul de mai sus referitor la *Adulţi (≥18 ani) şi adolescenţi (între 12 şi 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste*.

*Terapie adăugată la copii (4 şi 11 ani) şi adolescenţi (12 până la 17 ani) cu greutate sub 50 kg*

Doza terapeutică iniţială este de 10 mg/kg de două ori pe zi.

În funcţie de răspunsul clinic şi tolerabilitate, doza poate fi crescută până la 30 mg/kg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creştere sau scădere cu cel mult 10 mg/kg de două ori pe zi, la interval de două săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicaţiile.

Dozele recomandate la copii cu greutate de 50 kg sau peste sunt similare celor pentru adulţi, pentru toate indicaţiile.

Vă rugăm să consultaţi punctul de mai sus referitor la *Adulţi (≥18 ani) şi adolescenţi (între 12 şi 17 ani), cu greutatea de 50 kg sau peste* pentru toate indicaţiile.

Dozele recomandate pentru copii şi adolescenţi:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate | Doză iniţială:  10 mg/kg de două ori pe zi | Doză maximă:  30 mg/kg de două ori pe zi |
| 15 kg(1) | 150 mg (1,5 ml) de două ori pe zi | 450 mg (4,5 ml) de două ori pe zi |
| 20 kg(1) | 200 mg (2 ml) de două ori pe zi | 600 mg (6 ml) de două ori pe zi |
| 25 kg | 250 mg de două ori pe zi | 750 mg de două ori pe zi |
| De la 50 kg(2) | 500 mg de două ori pe zi | 1500 mg de două ori pe zi |

(1) Este de preferat ca la copiii cu greutate de 25 kg sau mai puţin tratamentul să fie iniţiat cu levetiracetam 100 mg/ml soluţie orală.

(2) Dozele recomandate la copii şi adolescenţi cu greutate de 50 kg sau peste sunt similare celor recomandate la adolescenţi.

*Terapie adăugată la sugari şi copii cu vârsta mai mică de 4 ani*

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea levetiracetam concentrat pentru soluţie perfuzabilă la sugari şi copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat numai pentru administrare intravenoasă, iar doza recomandată trebuie diluată în cel puţin 100 ml solvent compatibil şi administrată ca perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute (vezi pct. 6.6).

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă, la alţi derivaţi de pirolidonă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Insuficienţa renală

Administrarea levetiracetam la pacienţii cu insuficienţă renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă evaluarea funcţiei renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucograme

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucocopenie, trombocitopenie şi pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienţii care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecţii recurente sau tulburări de coagulare (pct. 4.8).

Suicid

La pacienţii trataţi cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideaţie suicidară şi comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s‑a evidenţiat un risc uşor crescut de apariţie a gândurilor suicidare şi comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariţia acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de depresie şi/sau ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi persoanelor care au grijă de pacienţi) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de depresie şi/sau ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

Levetiracetamul poate provoca simptome psihotice și anomalii comportamentale, inclusiv iritabilitate și agresivitate. Pacienții tratați cu levetiracetam trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor psihiatrice care sugerează schimbări importante de dispoziție și/sau personalitate. Dacă sunt observate astfel de comportamente, trebuie luată în considerare adaptarea tratamentului sau oprirea treptată. Dacă se ia în considerare oprirea administrării, vă rugăm să consultați pct. 4.2.

Agravarea crizelor convulsive epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor convulsive. Acest efect paradoxal a fost raportat cel mai frecvent în prima lună după inițierea sau creșterea dozei de levetiracetam și a fost reversibil la întreruperea administrării medicamentului sau scăderea dozei. Pacienţii trebuie sfătuiți se adreseze imediat medicului în caz de agravare a epilepsiei.

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

S-au observat cazuri rare de prelungire a intervalului QT pe ECG în timpul supravegherii după punerea pe piață. Levetiracetamul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu intervalul QTc prelungit, la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care afectează intervalul QTc, la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

Copii şi adolescenţi

Datele disponibile la copii nu sugerează o influenţă a levetiracetamului asupra creşterii şi pubertăţii. Totuşi, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învăţare, inteligenţei, creşterii, funcţiilor endocrine, pubertăţii şi potenţialului fertil.

Excipienţi

Acest medicament conţine 19 mg sodiu pe flacon. Doza unică maximă (corespunzătoare cu 1,500 mg levetiracetam) conține 57 mg sodiu echivalent cu 2,85% din doza maximă zilnică recomandată (DZR) de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. A se lua în considerare de către pacienţii cu diete controlate în sodiu.

Acest medicament poate fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care va fi administrată pacientului.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfăşurate înainte de punerea pe piaţă, efectuate la adulţi, indică faptul că levetiracetam nu influenţează concentraţiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină şi primidonă) şi că aceste medicamente antiepileptice nu influenţează farmacocinetica levetiracetamului.

În concordanţă cu datele obţinute la pacienţii adulţi, nici în cazul copiilor şi adolescenţilor la care s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacţiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacţiunilor farmacocinetice la copii şi adolescenţi (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că terapia adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influenţat concentraţia plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei şi valproatului administrate concomitent. Datele existente sugerează totuşi că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatice cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un agent blocant al secreţiei tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu şi pe cel al levetiracetamului. Totuşi, concentraţia plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam şi metotrexat diminuează clearence-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentraţie sanguină crescută/prelungită a metotrexatului până la valori potenţial toxice. Concentrațiile sanguine ale metotrexatului şi levetiracetamului trebuie să fie monitorizate atent la pacienţii trataţi concomitent cu cele două medicamente.

Contraceptive orale şi alte interacţiuni farmacocinetice

O doză zilnică de 1000 mg levetiracetam nu a influenţat farmacocinetica contraceptivelor orale (etinilestradiol şi levonorgestrel); parametrii endocrini (hormonul luteinizant şi progesteronul) nu au fost modificaţi. O doză zilnică de 2000 mg levetiracetam nu a modificat farmacocinetica digoxinei şi warfarinei; timpul de protrombină nu a fost modificat. Administrarea concomitentă cu digoxină, contraceptive orale şi warfarină nu a influenţat farmacocinetica levetiracetamului.

Alcool etilic

Nu sunt disponibile date privind interacţiunea dintre levetiracetam şi alcool etilic.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei de vârstă fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratamentul cu levetiracetam trebuie reevaluat atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu levetiracetam trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor convulsive de întrerupere, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Monoterapia trebuie preferată ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe medicamente antiepileptice (MAE) ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina

Un număr mare de date de după punerea pe piață privind femeile gravide expuse la monoterapie cu levetiracetam (mai mult de 1800, la mai mult de 1500 dintre acestea expunerea survenind în cursul primului trimestru) nu sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale majore. Sunt disponibile doar dovezi limitate privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși in utero la monoterapie cu Keppra. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică.

Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă, după o evaluare atentă, se consideră că este necesar din punct de vedere clinic. În acest caz, se recomandă cea mai mică doză eficace.

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot influenţa concentraţia plasmatică a levetiracetamului. A fost observată scăderea concentraţiilor plasmatice ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Această scădere a fost mai pronunţată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentraţia plasmatică iniţială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o monitorizare clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul este excretat în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie cântărit luând în considerare importanţa alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidenţiat efecte asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaşte riscul potenţial la om.

* 1. **Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Levetiracetam are o influenţă minoră sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilităţi individuale diferite, unii pacienţi pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creşterea dozei, somnolenţă sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienţii care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizaţi asupra riscului de apariţie a acestor simptome. Pacienţii sunt sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje până când nu se stabileşte că abilitatea lor pentru aceste activităţi nu este afectată.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolenţă, cefalee, fatigabilitate şi ameţeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicaţiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienţi trataţi cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum şi date provenite din utilizarea după punerea pe piaţă. Profilul de siguranţă al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienţi adulţi, adolescenţi și copii) şi pentru toate indicaţiile aprobate în epilepsie. Având în vedere că experienţa legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului este limitată, iar forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă este bioechivalentă cu cea orală, informaţiile despre siguranţa administrării intravenoase a levetiracetamului se vor baza pe cele cunoscute pentru administrarea orală a levetiracetamului.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse observate în studiile clinice (la adulţi, adolescenţi, copii şi sugari > 1 lună) şi din experienţa după punerea pe piaţă sunt prezentate în următorul tabel, în funcţie de sistemul afectat şi de frecvenţă. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității si frecvenţa este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000) şi foarte rare (<1/10000).

| Clasificarea MedDRA ASO | Categoria de frecvenţă | | | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Foarte frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Foarte rare |
| Infecţii şi infestări | Rinofaringită |  |  | Infecţii |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  |  | Trombocitopenie, leucopenie | Pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Reacţie adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie şi simptome sistemice (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS)(1)  Hipersensibilitate (inclusiv angioedem şi anafilaxie). |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Anorexie | Scădere ponderală, creştere ponderală | Hiponatremia |  |
| Tulburări psihice |  | Depresie, ostilitate/  agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate | Tentativă de suicid, ideaţie suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinaţii, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate afectivă/modificări ale dispoziţiei, agitaţie | Suicid reuşit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir | Tulburare obsesiv-compulsivă(2) |
| Tulburări ale sistemului nervos | Somnolenţă, cefalee | Convulsii, tulburări de echilibru, ameţeli, letargie, tremor | Amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenţie | Coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, crize agravate,  sindrom neuroleptic malign(3) |  |
| Tulburări oculare |  |  | Diplopie, vedere înceţoşată |  |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare |  | Vertij |  |  |  |
| Tulburări cardiace |  |  |  | Interval QT prelungit pe electrocardiogramă |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  | Tuse |  |  |  |
| Tulburări gastrointestinale |  | Dureri abdominală, diaree, dispepsie, vărsături, greaţă |  | Pancreatită |  |
| Tulburări hepato-biliare |  |  | Rezultate anormale ale testelor funcţionale hepatice | Insuficienţă hepatică, hepatită |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  |  | Afecțiune renală acută |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  | Erupţii cutanate tranzitorii | Alopecie, eczemă, prurit | Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf |  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  |  | Slăbiciune musculară, mialgie | Rabdomioliză şi valoare serică crescută a creatinfosfokinazei(3) |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  | Astenie/fatigabilitate |  |  |  |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate |  |  | Leziuni |  |  |

(1) Consultați Descrierea reacțiilor adverse selectate.

(2) Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

**(3)** Prevalenţa este semnificativ mai mare în cazul pacienţilor japonezi comparativ cu pacienţii non-japonezi.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Reacții de hipersensibilitate multiorganică*

La pacienţii trataţi cu levetiracetam au fost raportate rar reacţii de hipersensibilitate multiorganică (cunoscute şi sub denumirea de reacţie adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie şi simptome sistemice, DRESS). Manifestările clinice pot apărea la 2 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului. Aceste reacții au diferite manifestări, dar se prezintă de obicei cu febră, erupții cutanate, edem facial, limfadenopatii, anomalii hematologice și pot fi asociate cu implicarea diferitelor sisteme și organe, în special a ficatului. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate multiorganică, administrarea de levetiracetam trebuie întreruptă.

Riscul de apariţie a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cu topiramat.

În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam.

În câteva cazuri de pancitopenie a fost identificată supresia măduvei hematogene.

Cazurile de encefalopatie au apărut, în general, la începutul tratamentului (la câteva zile până la câteva luni) și au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Copii şi adolescenţi

Un număr total de 190 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi sub 4 ani au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo şi studii deschise de extensie. Șaizeci dintre aceşti pacienţi au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo şi studii deschise de extensie. Dintre aceştia, 233 pacienţi au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experienţa utilizării levetiracetam după punerea pe piaţă.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuşi într-un studiu de siguranţă post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranţa pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse al levetiracetam este, în general, similar pentru toate categoriile de vârstă şi indicaţiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranţa la copii şi adolescenţi din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă al levetiracetam la adulţi, cu excepţia reacţiilor adverse comportamentale şi psihice, care au fost mai frecvente la copii şi adolescenţi decât la adulţi. La copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani, reacţiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau faţă de profilul general de siguranţă au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitaţie (frecvent, 3,4%), modificări ale dispoziţiei (frecvente, 2,1%), labilitate emoţională (frecvent, 1,7%), agresivitate (frecvent, 8,2%), comportament anormal (frecvent, 5,6%) şi letargie (frecvent, 3,9%). La sugari şi copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) şi tulburările de coordonare (frecvent, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau faţă de profilul general de siguranţă.

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo cu un design de non-inferioritate privind evaluarea siguranţei la copii şi adolescenţi, a analizat efectele cognitive şi neuropsihologice ale tratamentului cu levetiracetam la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani, cu crize convulsive parţiale. S-a demonstrat că levetiracetam nu a fost diferit faţă de placebo (non-inferioritate) în ceea ce priveşte modificarea valorilor iniţiale ale scorului „Leiter‑R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populaţia per protocol. Rezultatele referitoare la funcţiile comportamentale şi emoţionale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienţii trataţi cu levetiracetam, aşa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată şi sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului - Achenbach). Cu toate acestea, subiecţii la care s-a administrat levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcţiilor comportamentale şi emoţionale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat faţă de valorile iniţiale.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Supradozaj**

Simptome

În cazul supradozajului cu levetiracetam s-au observat somnolenţă, agitaţie, agresivitate, reducerea gradului de conştienţă, deprimare respiratorie şi comă.

Abordare terapeutică în caz de supradozaj

Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic şi poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam şi 74% din metabolitul principal.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

Substanţa activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al α‑etil‑2‑oxo‑1‑pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte epileptice existente.

Mecanism de acţiune

Mecanismul de acţiune al levetiracetamului este încă necunoscut. Experimentele *in vitro* şi *in vivo* sugerează călevetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor şi neurotransmisia normală.

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul influențează concentraţiile intraneuronale de Ca2+ , prin inhibarea parțială a curentului de Ca2+ tip N şi prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale. În plus, are o acţiune parţială de reversibilitate asupra reducerii curenţilor de poartă GABA şi glicină indusă de zinc şi β‑carboline. Mai mult, studiile *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul ţesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor şi exocitoza neurotransmiţătorilor. Afinitatea levetiracetamului şi a substanţelor înrudite faţă de acest situs se corelează cu potenţa lor ca protectoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indusă la şoarece. Aceste date sugerează că interacţiunea dintre levetiracetam şi proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acţiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la animale de laborator, levetiracetamul induce o protecţie privind apariţia crizelor parţiale şi primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

La om, s-a observat o acţiune atât în crizele convulsive epileptice parţiale, cât şi în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), ce a confirmat spectrul larg de acţiune al profilului farmacologic al levetiracetamului.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Terapia adăugată în crizele convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi cu epilepsie adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 4 ani.*

Pentru pacienţii adulţi, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu-orb, controlate placebo, în care s-au utilizat doze zilnice de 1000 mg, 2000 mg şi 3000 mg administrate în două prize, cu o durată totală a tratamentului de până la 18 săptămâni. Într-o analiză comună a rezultatelor, s-a observat o scădere cu cel puţin 50% faţă de evaluarea iniţială a frecvenţei săptămânale a crizelor convulsive parţiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7%, 31,6% şi 41,3% dintre pacienţii cărora li s-au administrat doze de 1000 mg, 2000 mg şi, respectiv, 3000 mg levetiracetam şi 12,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Copii şi adolescenţi

Pentru pacienții de vârstă pediatrică (4 - 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 198 pacienţi şi a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienţilor li s-a administrat o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg şi zi (administrată în două doze zilnice).

Comparativ cu evaluarea iniţială, la 44,6% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 19,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei săptămânale a crizelor convulsive parţiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienţi nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puţin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienţi nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puţin un an.

35 de sugari cu vârste mai mici de 1 an cu crize convulsive parţiale au fost expuşi în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârste mai mici de 6 luni.

*Monoterapia crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi cu epilepsie nou diagnosticaţi, începând cu vârsta de 16 ani.*

Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu braţe paralele, de comparare tip noninferioritate cu carbamazepină cu eliberare controlată (CR) la care au participat 576 pacienţi cu vârsta de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienţii au prezentat până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parţiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienţilor li s-a administrat aleator fie carbamazepină CR 400-1200 mg pe zi, fie levetiracetam 1000-3000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcţie de răspunsul clinic.

La 73,0% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 72,8% dintre pacienţii trataţi cu carbamazepină CR nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferenţa absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2% (IÎ 95%: ‑7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienţi nu au mai prezentat crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi, respectiv, 58,5% dintre pacienţii trataţi cu carbamazepină CR).

Într-un studiu reflectând practica clinică, tratamentul antiepileptic concomitent a putut fi întrerupt la un număr limitat de pacienţi care au răspuns favorabil la terapia adăugată cu levetiracetam (36 pacienţi adulţi din 69).

*Terapia adăugată în crizele convulsive mioclonice la pacienţi cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.*

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienţi cu vârsta de 12 ani sau peste, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize convulsive mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienţilor au fost încadraţi cu diagnosticul de Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză de 3000 mg/zi şi administrat în două prize. S-a observat o reducere cu cel puţin 50% a zilelor cu crize convulsive mioclonice calculate săptămânal la 58,3% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 23,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6% dintre pacienţi nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puţin 6 luni şi 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puţin un an.

*Terapia adăugată în crizele tonico-clonice primar generalizate la pacienţi cu epilepsie generalizată idiopatică, adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.*

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 24 săptămâni, care a inclus pacienți adulţi, adolescenţi şi un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize tonico-clonice primar generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsia mioclonică juvenilă, epilepsia de tip absenţă juvenilă, epilepsia de tip absenţă a copilului, epilepsia cu crize tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fost administrat în doze de 3000 mg/zi pentru adulţi şi adolescenţi şi de 60 mg/kg şi zi pentru copii, administrat în două prize zilnice.

S-a observat o reducere cu cel puţin 50% a frecvenţei crizelor convulsive TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi 45,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienţi nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puţin 6 luni şi 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puţin un an.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Profilul farmacocinetic a fost descris pentru administrare orală. O singură doză de 1500 mg levetiracetam diluată în 100 ml solvent compatibil şi administrată în perfuzie intravenoasă timp de 15 minute este bioechivalentă cu o doză de 1500 mg levetiracetam administrat oral, sub forma a trei comprimate a 500 mg.

A fost evaluată administrarea intravenoasă a dozelor de până la 4000 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9%, în perfuzie timp de 15 minute şi a dozelor de până la 2500 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9%, în perfuzie timp de 5 minute. Profilurile farmacocinetic şi de siguranţă nu au identificat probleme legate de siguranţă.

Levetiracetamul este un compus solubil şi permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- şi interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Profilul farmacocinetic independent faţă de timp a fost de asemenea confirmat la administrarea în perfuzie intravenoasă a 1500 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile.

Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoşi este comparabil cu cel la pacienţii cu epilepsie.

Adulţi şi adolescenţi

Distribuţie

Concentraţia plasmatică maximă (Cmax) observată în cazul a 17 pacienţi, după administrarea unei singure doze de 1500 mg, administrată în perfuzie intravenoasă timp de 15 minute, a fost de 51 ± 19 micrograme/ml (media aritmetică ± deviaţia standard).

Nu există date privind distribuţia tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât şi metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatice (< 10 %).

Volumul de distribuţie al levetiracetamului este de aproximativ 0,5-0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporţie mare la om. Calea metabolică principală (24 % din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Formarea metabolitului principal, ucb L057 nu se realizează pe calea izoenzimelor citocromului hepatic P450. Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de ţesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificaţi alţi doi metaboliţi de importanţă minoră. Unul dintre aceştia s-a obţinut prin hidrolizarea inelului pirolidonic (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului pirolidonic (0,9% din doză). Alţi metaboliţi neidentificaţi reprezintă aproximativ 0,6% din doză.

Nu s-a observat o interconversie enantiomerică *in vivo* întrelevetiracetam şi metabolitul său primar.

*In vitro* s-a observat că levetiracetam şi metabolitul său principal nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 şi 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 şi UGT1A6) şi epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu afectează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o uşoară inducţie a CYP2B6 şi CYP3A4. Datele *in vitro* şi datele despre interacţiunile *in vivo* referitoare la anticoncepţionale orale, digoxină şi warfarină indică faptul că nu este de aşteptat o inducţie enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacţiunea levetiracetam cu alte substanţe sau invers este puţin probabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătăţire plasmatică la adult este de 7±1 ore şi nu variază în funcţie de doză, cale de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu total pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min şi kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% este excretat în primele 48 ore). Excreţia prin materii fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză.

Excreţia urinară cumulată a levetiracetamului şi a metabolitului său principal, reprezintă aproximativ 66%, respectiv 24 % din doză, în primele 48 ore.

Clearance-ul renal al levetiracetamului şi al ucb L057 este 0,6 şi, respectiv 4,2 ml/min şi kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară, cu o reabsorbţie tubulară ulterioară şi că metabolitul principal este excretat atât prin filtrare glomerulară cât şi prin secreţie tubulară activă. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătăţire plasmatică creşte cu aproximativ 40% (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcţiei renale la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.2).

Insuficienţă renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât şi cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreţinere de levetiracetam în funcţie de clearance-ul creatininei.

La pacienţii cu boală renală în stadiu final cu anurie, timpul de înjumătăţire plasmatică a fost de aproximativ 25 ore, în perioada dintre două şedinţe de dializă, respectiv de 3,1 ore în cadrul aceleiaşi şedinţe de dializă.

Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51% în cadrul unei sesiuni de dializă cu durata de 4 ore.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecţilor cu insuficienţă hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50% ca urmare a insuficienţei renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii şi adolescenţi

*Copii (4 - 12 ani)*

La copii nu a fost investigată farmacocinetica în urma administrării intravenoase. Totuşi, pe baza caracteristicilor farmacocinetice ale levetiracetamului, ale farmacocineticii la adulţi după administrarea intravenoasă şi ale farmacocineticii la copil după administrarea orală, se apreciază că expunerea la levetiracetam (aria de sub curbă, ASC) este similară la pacienţii pediatrici cu vârstă între 4 şi 12 ani după administrarea intravenoasă şi după administrarea orală.

După administrarea orală a unei doze unice (20 mg/kg) la copii cu epilepsie (6 - 12 ani), timpul de înjumătăţire plasmatică al levetiracetamului a fost de 6 ore. Clearance-ul aparent total, ajustat în funcţie de greutate, a fost cu 30% mai mare decât la adulţii cu epilepsie.

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg şi zi) la copii cu epilepsie (4 - 12 ani), levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentraţia plasmatică maximă se obţine la 0,5 până la 1 oră de la administrare. S-a observat o creştere liniară şi proporţională cu doza a concentraţiei plasmatice maxime şi ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcție de timp. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore, iar clearance-ul aparent total de 1,1 ml/min şi kg.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, genotoxicitatea şi potențialul carcinogenic.

Reacţii adverse neobservate în studii clinice, dar observate în cadrul studiilor la şobolan şi în proporţie mai mică la şoarece, la valori ale expunerii similare cu valorile expunerii la om şi cu posibilă relevanţă clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt creşterea masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă şi creşterea concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacţii adverse asupra fertilităţii şi performanţei reproductive la masculii şi femelele de şobolan la doze de până la 1800 mg/kg şi zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2 de suprafaţă corporală) la genitori şi la generaţia F1 la urmaşi.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală (DEF) la şobolani, utilizând doze de 400, 1200 şi 3600 mg/kg şi zi. Numai într-unul dintre cele două studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg şi zi a existat o scădere uşoară a greutăţii fetuşilor, asociată cu o creştere limitată a anomaliilor/tulburărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalităţii embrionului şi nicio creştere a incidenţei malformaţiilor. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg şi zi pentru femelele gestante de şobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2 de suprafaţă corporală) şi de 1200 mg/kg şi zi pentru fetuşi.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepure, utilizând doze de 200, 600, 800, 1200 şi 1800 mg/kg şi zi. Doza de 1800 mg/kg şi zi a determinat o toxicitate maternă marcată şi o scădere a greutăţii fetuşilor asociate cu o incidenţă crescută a fetuşilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) a fost < 200 mg/kg şi zi pentru femele şi de 200 mg/kg şi zi pentru fetuşi (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m2 de suprafaţă corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- şi postnatală a fost efectuat la şobolani utilizând levetiracetam în doze de 70, 350 şi 1800 mg/kg şi zi. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) a fost ≥ 1800 mg/kg şi zi pentru femelele F0 şi pentru supravieţuirea, creşterea şi dezvoltarea puilor F1 până la înţărcare (de 6 ori doza zilnică recomandată la om exprimată în mg/m2 de suprafaţă corporală).

Studiile efectuate la nou-născuţii şi puii de şobolan şi câine cu doze de până la 1800 mg/kg şi zi (de 6-17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m2 de suprafaţă corporală), au demonstrat că nu au fost observate reacţii adverse cu privire la vreunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Acetat de sodiu trihidrat

Acid acetic glacial

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării pentru soluţia reconstituită şi păstrată în pungi din PVC a fost demonstrată pentru 24 ore la 300C şi la 2-80C. Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul şi condiţiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon de 5 ml din sticlă (tip I) cu dop din cauciuc bromobutilic şi o capsă din aluminiu.

Fiecare cutie conţine 10 sau 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A se vedea tabelul 1 pentru modul de preparare şi administrare a Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obţine o doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, doza fiind administrată în două prize.

Tabelul 1. Mod de preparare şi administrare a Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Doză** | **Volum extras** | **Volum solvent** | **Durata perfuziei** | **Frecvenţa de administrare** | **Doza zilnică totală** |
| 250 mg | 2,5 ml (jumătate de flacon de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 500 mg/zi |
| 500 mg | 5 ml (un flacon de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 1000 mg/zi |
| 1000 mg | 10 ml (două flacoane de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 2000 mg/zi |
| 1500 mg | 15 ml (trei flacoane de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 3000 mg/zi |

Acest medicament este pentru utilizare unică, orice soluţie rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil fizic şi stabil chimic atunci când se amestecă cu următorii solvenţi:

* Soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
* Soluţie injectabilă de Ringer lactat
* Soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

Medicamentul care prezintă particule şi modificări de culoare nu trebuie utilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Cutie cu 10 sau 25 flacoane**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

levetiracetam

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conţine 500 mg/5 ml levetiracetam.

Fiecare ml conţine levetiracetam 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Alte componente sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

500 mg/5 ml

10 flacoane

25 flacoane

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă

A se dilua înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neincluderea textului în Braille acceptată.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon de 5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat steril

levetiracetam

IV

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 mg/5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

levetiracetam

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeţi să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Levetiracetam Hospira şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Levetiracetam Hospira

3. Cum să luaţi Levetiracetam Hospira

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Levetiracetam Hospira

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Levetiracetam Hospira şi pentru ce se utilizează**

Levetiracetam este un medicament antiepileptic (un medicament utilizat pentru tratamentul crizelor convulsive epileptice).

Levetiracetam Hospira este utilizat:

* ca tratament unic, la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 16 ani într-o anumită formă de epilepsie. Epilepsia este o afecţiune în care pacienţii au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează iniţial o singură parte a creierului, dar care se pot extinde apoi către zone mai mari în ambele jumătăţi ale creierului (crize convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor.
* ca tratament adăugat, asociat altui medicament antiepileptic pentru:
* crizele convulsive parţiale, cu sau fără generalizare, la adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 4 ani.
* crizele convulsive mioclonice (contracţii scurte, ca un şoc, ale unui muşchi sau ale unui grup de muşchi) la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
* crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoştinţei) la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienţii la care administrarea orală a medicamentului antiepileptic levetiracetam este temporar imposibilă.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Levetiracetam Hospira**

**Nu luaţi Levetiracetam Hospira**

* Dacă sunteţi alergic la levetiracetam, derivaţi de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Levetiracetam Hospira adresaţi-vă medicului dumneavoastră

* Dacă aveţi probleme cu rinichii, urmaţi sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
* Dacă observaţi o încetinire a creşterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră.
* La un număr mic de pacienţi trataţi cu medicamente antiepileptice precum Levetiracetam Hospira s-a constatat apariţia unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveţi orice simptom de depresie şi/sau ideaţie suicidară, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră.
* Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibil pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispune la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

* Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
* Agravarea epilepsiei:

Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creşterea dozei. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Levetiracetam Hospira, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

La o formă foarte rară de epilepsie cu debut timpuriu (epilepsie asociată cu mutații ale SCN8A) care provoacă mai multe tipuri de crize convulsive epileptice și pierderea abilităților, puteți observa prezența în continuare a crizelor convulsive epileptice sau agravarea acestora pe durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Levetiracetam Hospira, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

**Copii şi adolescenţi**

Levetiracetam Hospira nu este indicat la copii şi adolescenţi sub 16 ani ca tratament unic (monoterapie).

**Levetiracetam Hospira împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi sau aţi luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Nu luaţi macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte şi o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetam Hospira se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru. Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră. Riscul unor defecte (malformaţii) la naştere pentru făt nu poate fi complet exclus. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Levetiracetam Hospira vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece acesta vă poate provoca stare de somnolenţă. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creşterea dozei. Nu trebuie să conduceţi vehicule sau să folosiţi utilaje până când nu se stabileşte că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activităţi nu este afectată.

**Levetiracetam Hospira conţine sodiu**

O singura doza maximă de Levetiracetam Hospira concentrat conţine 57  mg sodium (19  mg sodium pe flacon) echivalent cu 2,85% din doza maximă zilnică recomandată de sodium pentru un adult. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

**3. Cum să luaţi Levetiracetam Hospira**

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra Levetiracetam Hospira sub formă de perfuzie intravenoasă.

Levetiracetam Hospira trebuie administrat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara, la aproximativ acelaşi moment al zilei.

Administrarea intravenoasă este o alternativă la administrarea orală. Puteţi trece direct de la administrarea comprimatelor filmate sau administrarea soluţiei orale, la administrarea intravenoasă sau invers, fără ajustarea dozei. Doza dumneavoastră zilnică totală şi frecvenţa administrării rămân aceleaşi.

***Terapie adăugată şi monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani)***

**Adulţi (≥18  ani) şi adolescenţi (12-17ani), cu greutate de 50 kg sau peste:**

Doza recomandată: între 1000 mg şi 3000 mg zilnic.

Când veţi începe să luaţi Levetiracetam Hospira, medicul dumneavoastră vă va prescrie o **doză mai mică** în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.

**Dozele recomandate la copii (4 - 11 ani) şi adolescenţi (12 - 17 ani) cu greutate sub 50 kg:**

Doza recomandată: între 20 mg pe kg greutate corporală şi 60 mg pe kg greutate corporală zilnic.

**Mod şi cale de administrare:**

Levetiracetam Hospira este utilizat pentru administrare intravenoasă.

Doza recomandată va fi diluată în cel puţin 100 ml solvent compatibil şi se administrează în perfuzie cu durata de 15 minute.

Pentru medici şi asistente medicale, indicaţii mai detaliate pentru utilizarea corespunzătoare a Levetiracetam Hospira se regăsesc la punctul 6.

**Durata tratamentului:**

* Nu există experienţă legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pentru o perioadă mai mare de 4 zile.

**Dacă încetaţi să luaţi Levetiracetam Hospira:**

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Levetiracetam Hospira trebuie făcută treptat, pentru a evita creşterea numărului de crize convulsive. Numai medicul poate decide întreruperea tratamentului cu Levetiracetam Hospira şi vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Informaţi-vă imediat medicul sau adresaţi-vă celei mai apropiate unităţi de primiri urgenţe în cazul în care manifestaţi:**

* slăbiciune, o stare de leşin sau ameţeală ori întâmpinaţi dificultăţi la respiraţie, deoarece acestea pot indica o reacţie alergică (anafilactică) gravă
* umflare a feţei, buzelor, limbii şi gâtului (edem Quincke)
* simptome asemănătoare gripei şi o erupţie trecătoare pe faţă, urmată de o erupţie întinsă însoţită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice depistate la analizele de sânge şi o creştere a numărului unui anumit tip de celule albe din sânge (eozinofilie), mărire a ganglionilor limfatici și implicarea altor organe ale corpului (Reacţie adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie şi simptome sistemice (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* [DRESS])
* simptome precum volum redus de urină, oboseală, greaţă, vărsături, confuzie şi umflarea picioarelor, gleznelor sau labelor picioarelor, deoarece acestea pot indica o scădere bruscă a funcţiei rinichilor
* erupţii trecătoare pe piele, care pot forma vezicule şi se prezintă ca nişte mici ţinte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*)
* o erupţie întinsă cu vezicule şi piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor şi zonei genitale (*sindromul* *Stevens-Johnson*)
* o formă mai severă de erupţie, care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafaţa corpului (*necroliză epidermică toxică*)
* semne de modificări psihice grave sau o persoană apropiată observă semne de confuzie, somnolenţă, amnezie (pierderea memoriei), afectare a memoriei (uitare), comportament anormal sau alte semne de natură neurologică, inclusiv mişcări involuntare sau necontrolate. Acestea pot fi simptome ale encefalopatiei.

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolenţă, durere de cap, oboseală şi ameţeli. La începutul tratamentului sau la creşterea dozei, anumite reacţii adverse, cum sunt somnolenţa, oboseala şi ameţelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

**Foarte frecvente**: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

* rinofaringită;
* somnolenţă (apatie), dureri de cap.

**Frecvente**: pot afecta până la 1 din 10 persoane

* anorexie (lipsă a poftei de mâncare);
* depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
* convulsii, tulburări de echilibru, ameţeli (senzaţie de dezechilibru), letargie (lipsă de energie şi entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
* vertij (senzaţie de învârtire);
* tuse;
* dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greaţă;
* erupţii trecătoare pe piele;
* astenie/fatigabilitate (oboseală).

**Mai puţin frecvente**:pot afecta până la 1 din 100 persoane

* număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
* scădere în greutate, creştere în greutate;
* tentativă de sinucidere şi gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinaţii, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoţională/modificări ale dispoziţiei, agitaţie;
* amnezie (pierdere a memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mişcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenţie (incapacitate de concentrare);
* diplopie (vedere dublă), vedere înceţoşată;
* valori mari/ anormale ale unor teste ale funcţiei ficatului;
* căderea părului, eczeme, mâncărime;
* slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculară);
* leziuni.

**Rare**:pot afecta până la 1 din 1000 persoane

* infecţii;
* număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
* reacţii alergice severe (DRESS, reacţie anafilactică [reacţie alergică severă şi importantă], edem Quincke [umflare a feţei, buzelor, limbii şi gâtului]
* Scădere a concentrației de sodiu din sânge;
* sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
* delir;
* encefalopatie (vezi subpunctul „Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
* crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
* spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul şi membrele, dificultăţi de controlare a mişcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
* modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
* pancreatită;
* insuficienţă hepatică, hepatită;
* scăderea bruscă a funcției rinichilor;
* erupţii trecătoare pe piele, care pot forma vezicule şi se prezintă ca nişte mici ţinte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupţie întinsă cu vezicule şi piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor şi zonei genitale (*sindromul* *Stevens-Johnson*) şi o formă mai severă, care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafaţa corpului (*necroliză epidermică toxică*),
* rabdomioliză (distrugerea ţesutului muscular) însoțită de creşterea asociată a valorii creatin-fosfokinazei în sânge. Prevalenţa este semnificativ mai mare în cazul pacienţilor japonezi comparativ cu pacienţii non-japonezi.
* șchiopătare sau dificultăți de mers;
* combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

**Foarte rare**: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

* gânduri sau senzații nedorite repetate sau nevoia de a face ceva de mai multe ori (tulburare obsesiv-compulsivă) ;

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat in [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Levetiracetam Hospira**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon şi pe cutie după EXP:.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Levetiracetam Hospira**

* Substanţa activă este numită levetiracetam. Fiecare ml conţine levetiracetam 100 mg.
* Celelalte componente sunt: acetat de sodiu trihidrat, acetic acid glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile (vezi pct.2 “Levetiracetam Hospira conține sodium“).

**Cum arată Levetiracetam Hospira şi ce conţine cutia**

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril) este o soluţie limpede, incoloră.

Flacoanele de Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluţie perfuzabilă sunt ambalate într-o cutie de carton care conține 10 sau 25 flacoane de 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Fabricantul**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

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

**Acest prospect a fost revizuit în luna/AAAA.**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate despre acest medicament puteţi găsi pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului:<https://www.ema.europa.eu>.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

Indicaţiile pentru utilizarea corectă a Levetiracetam Hospira sunt prezentate la pct. 3.

Un flacon de Levetiracetam Hospira concentrat conţine levetiracetam 500 mg (5 ml concentrat a 100 mg/ml). Pentru modalitatea de preparare şi administrare a Levetiracetam Hospira concentrat în doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, divizată în două prize, a se vedea Tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea şi administrarea Levetiracetam Hospira concentrat

| **Doza** | **Volum extras** | **Volum solvent** | **Durata perfuziei** | **Frecvenţa de administrare** | **Doza zilnică totală** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 250 mg | 2,5 ml (jumătate flacon de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 500 mg/zi |
| 500 mg | 5 ml (un flacon de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 1000 mg/zi |
| 1000 mg | 10 ml (două flacoane de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 2000 mg/zi |
| 1500 mg | 15 ml (trei flacoane de 5 ml) | 100 ml | 15 minute | De două ori pe zi | 3000 mg/zi |

Acest medicament este pentru utilizare unică, orice cantitate din soluţia rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Perioada de valabilitate după deschidere:

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării pentru soluţia reconstituită şi păstrată în pungi din PVC a fost demonstrată pentru 24 ore la 300C şi la 2-80C. Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul şi condiţiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Levetiracetam Hospira concentrat este compatibil fizic şi stabil chimic atunci când se amestecă cu următorii solvenţi:

* Soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
* Soluţie injectabilă de Ringer lactat
* Soluţie injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)