

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține 0,013 mg de galben amurg FCF (E110).

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.
Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Comprimatele sunt ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „L 64” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Comprimatele sunt ovale, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu „L 65” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Comprimatele sunt ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „L 66” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate
Comprimatele sunt ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „L 67” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levetiracetam Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Levetiracetam Accord este indicat ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună.
- în tratamentul crizelor mioclonice la pacienți cu epilepsie mioclonică juvenilă, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate, la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Crize convulsive parțiale

Doza recomandată pentru monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani) și cea pentru terapie adăugată este aceeași, precum este indicat mai jos.

Toate indicațiile

Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau peste

Doza terapeutică inițială 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 inițială mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuate de către medic a efectelor de reducere a frecvenței crizelor convulsive, comparativ cu potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

În funcție de răspunsul clinic și de toleranță, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de 1 lună

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză. Vedeți secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 kg: diminuări cu câte 500 mg de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la sugari cu vârsta mai mare de 6 luni, copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie să depășească valoarea de 10 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni; la sugari (cu vârsta mai mică de 6 luni): diminuarea dozei nu trebuie să depășească valoarea de 7 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

La pacienții vârstnici cu disfuncție renală se recomandă ajustarea dozei (vezi, mai jos, „Insuficiență renală”).

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (Cl_{cr}) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatică (mg/dl), după următoarea formulă:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{greutatea (kg)}}{72 \times \text{creatinina plasmatică (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Apoi Cl_{cr} este ajustat în funcție de suprafața corporală (SC) după cum urmează:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{Cl_{cr} \text{ (ml/min)}}{SC \text{ subiect (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Ajustarea dozei la pacienți adulți și adolescenți cu greutate de 50 kg sau peste, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m ²)	Doze și frecvență de administrare
Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe 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 insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, copii și sugari, Cl_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min și 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{înălțime (cm)} \times ks}{\text{creatinină plasmatică (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 la sugari până la 1 an; ks = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; ks = 0,7 pentru adolescenții de sex masculin.

Ajustarea dozei la sugari, copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficiență renală

Grup	Clearance-ul creatinei (ml/min/1,73 m ²)	Doze și frecvență de administrare ⁽¹⁾	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni	Sugari și copiii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copiii și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
Funcție renală normală	≥ 80	7 până la 21 mg/kg (0,07 până la 0,21 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi

Insuficiență renală ușoară	50-79	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	3,5 până la 10,5 mg/kg (0,035 până la 0,105 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe de dializă	-	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) o dată pe zi ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluție orală pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze a căror valoare nu este multiplu de 250 mg, atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

⁽²⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficiența renală.

De aceea, se recomandă o scădere cu 50 % a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min și 1,73 m².

Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică, forma de prezentare și concentrația cea mai adecvată în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Forma farmaceutică de comprimat nu este adecvată pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Levetiracetam sub formă de soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru utilizarea la această populație. În plus, concentrațiile disponibile ale comprimatelor nu sunt adecvate pentru tratamentul inițial la copii cu greutate mai mică de 25 kg, la pacienții care nu pot înghiți comprimate sau în cazul administrării de doze mai mici de 250 mg. În toate cazurile de mai sus trebuie utilizată o soluție orală care conține levetiracetam.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea levetiracetamului în monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

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

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste.

Terapie adăugată la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii (2 până la 11 ani) și adolescenți (12 până la 17 ani) cu greutate sub 50 kg

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată pentru utilizarea la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și peste, trebuie utilizată o soluție orală care conține levetiracetam în cazul administrării de doze mai mici de 250 mg, doze a căror valoare nu este multiplu de 250 mg, atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

Dozele recomandate la copii și adolescenți cu greutate de 50 kg și peste sunt similare celor pentru adulți, pentru toate indicațiile.

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani), cu greutatea de 50 kg sau peste pentru toate indicațiile.

Terapie adăugată la sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și 6 luni

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

Comprimatele filmate trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente. Doza zilnică este administrată în două prize egale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea de levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției 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.

Hemoleucogramă

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

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam), s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de depresie și/sau ideea suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și persoanelor care au grijă de aceștia) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de depresie și/sau ideea suicidară și 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 epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor. 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. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în caz de agravare a epilepsiei. Lipsa eficacității sau agravarea crizelor a fost raportată, de exemplu, la pacienții 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 sau la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

Copii și adolescenți

Comprimatul filmat nu este adecvat utilizării la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele disponibile la copii, nu sugerează o influență a levetiracetamului asupra creșterii și pubertății. Totuși, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învățare, inteligenței, creșterii, funcțiilor endocrine, pubertății și potențialului fertil.

Excipienți

Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate conține galben amurg (E110), care poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica levetiracetamului.

În concordanță cu datele obținute la pacienții adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților la care s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că terapia adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatic cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20 %. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un medicament cu efect de blocare a secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu și pe cel al levetiracetamului. Totuși, concentrația plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam și metotrexat diminuează clearance-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentrație plasmatică crescută/prelungită de metotrexat, până la valori potențial toxice. Concentrațiile plasmatice ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie monitorizate atent la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

Au existat raportări izolate despre diminuarea eficacității levetiracetamului atunci când laxativul osmotic macrogol a fost administrat concomitent cu levetiracetam utilizat oral. De aceea macrogolul nu trebuie administrat pe cale orală cu o oră înainte de și la o oră după administrarea levetiracetamului.

Alimente și alcool etilic

Cantitatea de levetiracetam absorbită nu a fost modificată de ingestia concomitentă de alimente, dar viteza absorbției a fost ușor redusă.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre levetiracetam și alcool etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

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 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 post-autorizare 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 levetiracetam. Cu toate acestea, studiile epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întâzieri 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 influența concentrația plasmatică a levetiracetamului. A fost observată scăderea concentrațiilor plasmatică ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60 % din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină 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 risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetamul are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetamului este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți, adolescenți și copii) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice (la adulți, adolescenți, copii și sugari > 1 lună) și din experiența după punerea pe piață sunt prezentate în următorul tabel, în funcție de sistemul afectat și de frecvență. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și frecvența lor este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($\leq 1/10000$)

Clasificarea MedDRA ASO	Categoria de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	rinofaringit ă			infecții	
Tulburări hematologice și limfatice			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie. agranulocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie).	
Tulburări metabolice și de nutriție		anorexie	scădere ponderală, creștere ponderală	hiponatremie	
Tulburări psihice		depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/irita bilitate	tentativă de suicid, ideeație suicidală, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modifi cări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv- compulsivă**
Tulburări ale sistemului nervos	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
Tulburări oculare			diplopie, vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare		vertij			
Tulburări cardiace				Interval QT prelungit pe electrocardiogram ă	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse			
Tulburări gastrointestinale		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		pancreatită	
Tulburări hepato-biliare			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică, hepatită	
Tulburări renale și ale căilor urinare				afecțiune renală acută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei *	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		astenie/fatigabilitate			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			leziuni		

* Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi.

** 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 de după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Riscul de apariție a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cu topiramate.

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 și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaiszeci dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârsta

cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârsta sub 12 luni diagnosticați cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse la levetiracetam este, în general, similar pentru toate categoriile de vârstă și indicațiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranța la copii și adolescenți din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanță cu profilul de siguranță al levetiracetam la adulți, cu excepția reacțiilor adverse comportamentale și psihice, care au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2 %), agitație (frecvente, 3,4 %), modificări ale dispoziției (frecvente, 2,1 %), labilitate emoțională (frecvente, 1,7 %), agresivitate (frecvente, 8,2 %), comportament anormal (frecvente, 5,6 %) și letargie (frecvente, 3,9 %). La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecvente, 11,7 %) și tulburările de coordonare (frecvente, 3,3 %) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță.

Un studiu clinic dublu orb, controlat placebo, cu un protocol de non-inferioritate privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți, a analizat efectele cognitive și neuropsihologice ale tratamentului cu levetiracetam la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că levetiracetam nu a fost diferit față de placebo (non inferioritate) în ceea ce privește modificarea valorilor inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populația per protocol. Rezultatele referitoare la funcțiile comportamentale și emoționale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienții tratați cu levetiracetam, așa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată și sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului - Achenbach).

Cu toate acestea, subiecții la care s-a administrat levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcțiilor comportamentale și emoționale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat față de valorile inițiale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu levetiracetam s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea gradului de conștiență, deprimare respiratorie și comă.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

În cazul supradozajului acut, evacuarea conținutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau inducerea emezei. Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic și poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60 % din levetiracetam și 74 % din metabolitul principal.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

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

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al levetiracetamului nu este încă cunoscut. Experimentele *in vitro* și *in vivo* sugerează că levetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor și neurotransmisia normală.

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul influențează concentrațiile intraneuronale de Ca^{2+} , prin inhibarea parțială a curentului de Ca^{2+} tip N și prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale.

În plus are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor și exocitoza neurotransmițătorilor. Afinitatea levetiracetamului și a substanțelor înrudite față de acest situs se corelează cu potența lor ca protectoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indus la șoarece. Aceste date sugerează că interacțiunea între levetiracetam și proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acțiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la animale de laborator, levetiracetamul a indus o protecție privind apariția crizelor parțiale și primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul principal este inactiv.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Terapia adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună.

La pacienții adulți, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu – orb, controlate cu placebo, în care s-au utilizat doze zilnice de 1000 mg, 2000 mg sau 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 puțin 50 % - față de evaluarea inițială - a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7 %, 31,6 % și 41,3 % dintre pacienții cărora li s-au administrat doze de 1000 mg, 2000 mg și, respectiv, 3000 mg levetiracetam și la 12,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții (4 – 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu- orb, controlat cu placebo, care a inclus 198 pacienți și a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg și zi, în două prize zilnice.

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 19,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o reducere de cel puțin 50 % a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4 % dintre

pacienți nu au mai prezentat crize timp de cel puțin 6 luni, iar 7,2 % dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin un an.

La sugari și copii (1 lună – 4 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 116 pacienți și a avut o durată a tratamentului de 5 zile. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg sau 50 mg/kg soluție orală, pe baza schemei de creștere a dozei în funcție de vârstă. În acest studiu s-a utilizat o doză de 20 mg/kg și zi care a fost crescută până la 40 mg/kg și zi pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și șase luni și o doză de 25 mg/kg și zi care a fost crescută până la 50 mg/kg și zi pentru sugarii și copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani. Doza zilnică totală s-a administrat în două prize.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost procentul de pacienți care au răspuns la tratament (procentul de pacienți cu reducere ≥ 50 % a frecvenței medii zilnice a crizelor convulsive parțiale comparativ cu valorile inițiale), evaluată de un examinator central în regim orb, utilizând o înregistrare EEG video timp de 48 de ore. Analiza eficacității s-a efectuat la 109 pacienți care aveau cel puțin 24 de ore de înregistrări video EEG atât în perioada inițială cât și în perioada de evaluare. 43,6 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost considerați ca răspunzând la tratament. Rezultatele sunt concordante pentru toate grupele de vârstă. La continuarea tratamentului pe termen lung, 8,6 % dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 6 luni și 7,8 % dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 1 an.

35 de sugari cu vârsta sub 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârsta sub 6 luni.

Monoterapia crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu brațe paralele, de comparare tip non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC) la care au participat 576 pacienți cu vârstă de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienții au prezentat până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parțiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienților li s-a administrat aleator fie carbamazepină EC 400 – 1200 mg pe zi, fie levetiracetam 1000 – 3000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

La 73,0 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 72,8 % dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferența absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2 % (Î95 %: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți nu au mai prezentat crize timp de 12 luni (56,6 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 58,5 % dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC).

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

Terapia adăugată în crizele mioclonice la pacienți cu epilepsie mioclonică juvenilă, adulți și adolescenți 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 pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost incluși în studiu cu diagnosticul de epilepsie mioclonică juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg administrată în două prize. S-a observat o reducere cu cel puțin 50 % a zilelor cu crize mioclonice calculate săptămânal la 58,3 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 23,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6 % dintre pacienți nu au mai avut crize mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0 % nu au mai avut crize mioclonice cel puțin un an.

Terapia adăugată în crizele tonico-clonice primare generalizate la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 24 săptămâni, care a inclus pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică, având crize tonico-clonice primare generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsie de tip absență juvenilă, epilepsie de tip absență a copilului, epilepsie cu crize tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fost utilizat în doze zilnice de 3000 mg la adulți și adolescenți și de 60 mg/kg și zi la copii, doza fiind administrată în două prize pe zi.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50 % a frecvenței crizelor TCPG calculate săptămânal la 72,2 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 45,2 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4 % dintre pacienți nu au mai avut crize tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5 % nu au mai avut crize tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Levetiracetamul este o substanță foarte solubilă și permeabilă. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- și interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel al pacienților cu epilepsie.

Datorită faptului că viteza absorbției este liniară și completă, concentrația plasmatică poate fi calculată din doza de levetiracetam administrată pe cale orală, exprimată ca mg/kg. De aceea, nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

S-a observat o corelație semnificativă atât la adulți cât și la copii între concentrația plasmatică și cea de la nivelul secreției salivare (raport concentrație salivară/ concentrație plasmatică cuprins între 1 și 1,7 pentru comprimate și la 4 ore după administrarea soluției orale).

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după administrare orală este apropiată de 100 %.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se obține la 1,3 ore de la administrare. Starea de echilibru se obține după 2 zile de administrare de două ori pe zi.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atinge valoarea de 31 $\mu\text{g/ml}$, respectiv 43 $\mu\text{g/ml}$, după administrarea unei doze de 1000 mg o dată pe zi, respectiv de 2 ori pe zi.

Gradul absorbției nu depinde de doză și nu este modificat de consumul de alimente.

Distribuție

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât și metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatice (<10 %). Volumul de distribuție 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 proporție mare la om. Calea metabolică principală (24 % din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Producerea metabolitului principal, ucb L057 nu se realizează pe calea izoenzimelor citocromului hepatic P450.

Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de țesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificați alți doi metaboliți de importanță minoră. Unul dintre aceștia s-a obținut prin hidroxilarea inelului pirolidonic (1,6 % din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului pirolidonic (0,9 % din doză). Alți metaboliți neidentificați reprezintă aproximativ 0,6 % din doză.

Nu s-a observat o interconversie enantiomerică *in vivo* între levetiracetam și metabolitul său principal.

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

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducere a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea levetiracetamului cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

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

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

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

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

Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu aproximativ 40 % (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcției renale la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de levetiracetam în funcție de clearance-ul creatininei.

La subiecții cu boală renală în stadiu final anuric, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 25 ore în perioada dintre două ședințe de dializă, respectiv de 3,1 ore în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

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

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecților cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50 % ca urmare a insuficienței renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Copii (4 – 12 ani)

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

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg și zi) la copiii cu epilepsie (între 4 și 12 ani) levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentrația plasmatică maximă se obține la 0,5 până la 1 oră de la administrare. S-a observat o creștere liniară și proporțională cu doza a concentrației plasmatice maxime și ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore, iar clearance-ul aparent total de 1,1 ml/min și kg.

Sugari și copii (1 lună - 4 ani)

După administrarea la copii cu epilepsie (1 lună - 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) s-a obținut la aproximativ 1 oră de la administrare. Rezultatele farmacocinetice au indicat un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt (5,3 ore) față de adulți (7,2 ore) și un clearance aparent mai rapid (1,5 ml/min și kg) decât la adulți (0,96 ml/min și kg).

Într-o analiză farmacocinetică populațională, efectuată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 16 ani, greutatea corporală a fost corelată semnificativ cu clearance-ul aparent (clearance-ul a crescut cu creșterea greutății corporale) și cu volumul aparent de distribuție. De asemenea, vârsta a avut o influență asupra ambilor parametri. Acest efect a fost marcat la sugari și s-a redus cu înaintarea în vârstă, devenind nesemnificativ în jurul vârstei de 4 ani.

În ambele analize farmacocinetice populaționale, a existat o creștere de aproximativ 20 % a clearance-ului aparent al levetiracetamului, când a fost administrat în asociere cu un medicament antiepileptic inductor enzimatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice dar observate în cadrul studiilor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori ale expunerii similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt: creștere a masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și performanței reproductive la masculii și femelele de șobolan la doze de până la 1800 mg/kg și zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală), atât la genitori cât și la generația F1 de urmași

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutății fetușilor, asociată cu o creștere limitată a anomaliilor/modificărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) și de 1200 mg/kg și zi pentru fetus.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepuri utilizând doze de 200, 600, 800, 1200 și 1800 mg/kg și zi. Doza de 1800 mg/kg și zi a determinat o toxicitate maternă marcată și o scădere a greutății fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii

cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani cu levetiracetam în doze de 70, 350 și 1800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțârcare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică

Povidonă K30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

500 mg

Oxid galben de fer (E172)

750 mg

Oxid roșu de fer (E172)

Galben amurg FCF (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC/aluminiu:

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimate.

30x1, 60x1 și 100x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pentru 250 mg:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

Pentru 500mg:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități de dozare)

Pentru 750mg:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

Pentru 1000mg:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 octombrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța 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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 de comprimate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
200 comprimate filmate
30 X 1 comprimate filmate
60 X 1 comprimate filmate
100 X 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Levetiracetam Accord 250 mg

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER aluminiu/ PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
200 comprimate filmate
30 X 1 comprimate filmate
60 X 1 comprimate filmate
100 X 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/032-034(30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Levetiracetam Accord 500 mg

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER din aluminiu/ PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 de comprimate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține colorantul galben amurg FCF (E110). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
200 comprimate filmate
30 X 1 comprimate filmate
60 X 1 comprimate filmate
100 X 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

-

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

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/035-037(30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Levetiracetam Accord 750 mg

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER din aluminiu/ PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
200 comprimate filmate
30 X 1 comprimate filmate
60 X 1 comprimate filmate
100 X 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 comprimate în blistere din PVC/aluminiu)
EU/1/11/712/038-040(30/60/100 comprimate în blistere pentru eliberarea unei unități dozate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Levetiracetam Accord 1000 mg

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER din aluminiu/ PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru pacient

Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 500 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 750 mg comprimate filmate
Levetiracetam Accord 1000 mg comprimate filmate
levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Levetiracetam Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Levetiracetam Accord
3. Cum să luați Levetiracetam Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Levetiracetam Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Levetiracetam Accord și pentru ce se utilizează

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

Levetiracetam Accord este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar se pot extinde apoi către zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam Accord v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor.
- ca tratament adăugat, în asociere cu alt medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți, și copii începând cu vârsta de 1 lună.
 - crizele mioclonice (contractii scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele tonico-clonice primare generalizate (crize majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Levetiracetam Accord

Nu luați Levetiracetam Accord

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Levetiracetam Accord adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Levetiracetam Accord s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideea de suicidare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibile 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 epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei.
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 Accord, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

Levetiracetam Accord nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani ca tratament unic (monoterapie).

Levetiracetam Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente.

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul 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 (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Levetiracetam Accord vă poate afecta capacitatea de a conduce a vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilește că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Levetiracetam 750 mg comprimate filmate conține galben amurg FCF (E110) care poate provoca reacții alergice. Celelalte concentrații ale comprimatelor Levetiracetam Accord nu conțin această.

3. Cum să luați Levetiracetam Accord

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Luați întotdeauna numărul de comprimate care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră. Levetiracetam Accord trebuie administrat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, la aproximativ același moment al zilei.

Terapie adăugată și monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani)

- **Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți(12-17 ani), cu greutate de 50 kg sau peste;**

Doza recomandată este cuprinsă între 1000 mg și 3000 mg zilnic.

Când veți începe să luați Levetiracetam Accord, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză **mai mică** în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.

Exemplu: dacă doza dumneavoastră zilnică este prevăzută să aibă valoarea de 1000 mg, doza dumneavoastră redusă de inițiere a tratamentului este de 1 comprimat de 250 mg dimineața și 1 comprimat de 250 mg seara, iar doza va fi crescută treptat, pentru a atinge valoarea de 1000 mg pe zi după 2 săptămâni.

- **Adolescenți (12-17 ani) cu greutatea de 50 kg sau mai puțin:**

Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică de Levetiracetam Accord, în funcție de greutate și doză.

Dozele recomandate la sugari și copii mici (cu vârsta între 1 și 23 luni) și copii (cu vârsta între 2 și 11 ani) cu greutatea sub 50 kg:

Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Soluția orală este o formă farmaceutică mai potrivită pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani și pentru copii și adolescenți (de la 6 la 17 ani) cu greutate mai mică de 50 kg și atunci când comprimatele nu permit administrarea dozei exacte.

Mod de administrare

Comprimatele filmate Levetiracetam Accord se înghit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Puteți lua Levetiracetam Accord cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului.

Durata tratamentului

- Levetiracetam Accord implică un tratament de lungă durată. Utilizați Levetiracetam Accord atâta timp cât va recomandat medicul dumneavoastră.
- Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, pentru că întreruperea tratamentului poate fi urmată de creșterea numărului de crize convulsive.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Levetiracetam Accord

Reacțiile adverse care pot să apară în caz de supradozaj cu Levetiracetam Accord sunt somnolență, agitație, agresivitate, scădere a vigilenței, inhibare a respirației și comă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care ați luat mai multe comprimate filmate decât trebuie. Medicul dumneavoastră va stabili cel mai bun tratament posibil în caz de supradozaj.

Dacă uitați să luați Levetiracetam Accord

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu ați luat una sau mai multe doze.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza/dozele uitate.

Dacă încetați să luați Levetiracetam Accord

Înteruperea tratamentului cu Levetiracetam Accord trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive.

Medicul dumneavoastră trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Levetiracetam Accord și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgență, dacă manifestați:

- slăbiciune, leșin sau amețeli sau aveți dificultate la respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave (anafilactice)
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului (edem Quincke)
- simptome asemănătoare gripei și o erupție pe față, urmată de o erupție extinsă pe piele, însoțită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie) și mărire a ganglionilor limfatici (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice [DRESS])
- simptome cum ar fi un volum redus de urină, oboseală, greață, vărsături, confuzie și umflare la nivelul picioarelor, gleznelor sau tălpilor, deoarece acest lucru poate fi un semn de scădere bruscă a funcției rinichilor
- o erupție pe piele care se poate manifesta sub formă de vezicule care arată ca niște ținte mici (pete centrale închise la culoare înconjurate de o zonă palidă, cu un inel întunecat în jurul marginii) (eritem polimorf)
- o erupție generalizată, cu vezicule și descumare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson)
- o formă mai severă de erupție pe piele, care provoacă descumare a pielii pe mai mult de 30 % din suprafața corpului (necroliză epidermică toxică)
- semne de modificări psihice grave sau cazul în care cineva din jurul tău observă semne de confuzie, somnolență (somnia), amnezie (pierdere a memoriei), tulburări de memorie (uitare), comportament anormal sau alte semne neurologice, inclusiv mișcări involuntare sau necontrolate. Acestea ar putea fi simptome ale unei encefalopatii.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

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

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 de persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierdere a memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectare a mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori mari/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- cădere a părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflare a feței, buzelor, limbii și 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 „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții pe piele care se pot manifesta sub formă de vezicule și care se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupție întinsă, cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii pe mai mult de 30 % din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdomioliză (distrugere a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții 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 reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Levetiracetam Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP:”

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Levetiracetam Accord

Substanța activă este levetiracetam.

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1000 mg.

Componentele nucleului sunt:

croscarmeloză sodică, povidonă K30, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (E470b)

Filmul conține:

250 mg:

alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc

500 mg:

alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid galben de fer (E172)

750 mg:

alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fer (E172), galben amurg FCF (E110)

1000 mg:

alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol, talc

Cum arată Levetiracetam Accord și conținutul ambalajului

250 mg:

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „L 64” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

500 mg:

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu „L 65” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

750 mg:

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „L 66” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

1000 mg:

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „L 67” și prevăzute cu linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față.

Comprimatele filmate Levetiracetam Accord de 250 mg, 500 mg, 750 mg și 1000 mg sunt ambalate în blistere din AluminIU/PVC, introduse în cutii conținând câte 10, 20, 30, 50, 60, 100 și 200 de comprimate. Comprimatele sunt disponibile și în cutii a 30x1, 60x1 și 100x1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.